ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 102

LA PHARMACOCINETIQUE COMPAREE DE LA XYLAZINE

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en 1981
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

de HILLERIN Laurent, Marie, Jacques
Né, le 10 Juillet 1956 à NANTES (Loire Atlantique)

MEMBRES DU JURY

Président	Monsieur BESSOU Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseur	Monsieur RUCKEBUSCH Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Assesseur	Monsieur TOUTAIN Agrégé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

COREP ASSISTANCE
21, rue Viguerie
31300 TOULOUSE
Tél. (61) 42.01.19

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 102

LA PHARMACOCINETIQUE COMPAREE DE LA XYLAZINE

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en 1981
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

de HILLERIN Laurent, Marie, Jacques
Né, le 10 Juillet 1956 à NANTES (Loire Atlantique)

MEMBRES DU JURY

Président	Monsieur BESSOU Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseur	Monsieur RUCKEBUSCH Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Assesseur	Monsieur TOUTAIN Agrégé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

COREP ASSISTANCE
21, rue Viguerie
31300 TOULOUSE
Tél. (61) 42.01.19

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	M. LAUTIE
Directeur honoraire	MM. FLORIO
Professeurs honoraires	MM. BRIZARD BERTHELON SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire	M. GODFRAIN
Professeur sans chaire	Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire	M. RICO
Professeur sans chaire	M. BRAUN
Maître Assistant	M. BENARD

Physique Biologique et Médicale
Chimie Biologique et Médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire	M. PAVAUX
Maître Assistant	M. LIGNEREUX
Maître Assistant	M. SAUTET

Anatomie Descriptive - Extérieur - Anatomie Appliquée - Tératologie

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire	M. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire	M. FARGEAS
Maître Assistant Agrégé	M. TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie et Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire	M. VAN HAVERBEKE
Professeur sans Chaire	M. CABANIE
Maître Assistant Agrégé	M. MAGNOL

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire	M. LABIE
Maître de Conférences	M. EECKHOUTTE
Maître Assistant Agrégé	Mme BENARD

Hygiène - Inspection - Contrôle et Technologie
des denrées alimentaires d'origine animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire	M. DORCHIES
Maître de Conférences	M. FRANC
Maître Assistant	M. DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Parasitologie externe - Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES

Professeur titulaire ..... M. LESCURE
Maître de Conférences ..... M. GUELFI
Maître-Assistant ..... REGNIER

Sémiologie et pathologie médicale des équidés et carnivores
Législation vétérinaire et Déontologie clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... M. TOURNUT
Maître de Conférences ..... M. BEZILLE
Maitre Assistant ..... M. JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour
Clinique - Clinique ambulatoire

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... M. CAZIEUX
Maître Assistant Agrégé ..... M. GENEVOIS
Maître Assistant ..... M. AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale - Technique Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... M. FERNEY
Professeur sans chaire ..... M. ROYAL
Maître Assistant Agrégé ..... M. TAINTURIER

Sémiologie et Propédeutique - Pathologie de la Reproduction
Obstétrique - Clinique

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... M. CHANTAL
Maître de Conférences ..... M. GANIERE
Maître Assistant ..... PICAVET

Maladies contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. LAUTIE

Maître Assistant ..... M. PELLERIN

Microbiologie - Immunologie - Pathologie Générale

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire ..... M. QUEINNEC
Professeur sans chaire ..... DARRE
Maître Assistant ..... Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale - Zootechnie - Elevage
Economie Générale et des productions animales

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... M. FALIU
Professeur sans chaire ..... M. GRIESS

Botanique appliquée et Bromatologie- Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs : ANGELIER, ARMENGAUD, AUVERGNAT, BLANC, BOURBON, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, LE BIHAN, MAZENC, RIVES.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A mon épouse

A ma famille

A mes amis

A notre Président de thèse :

Monsieur le Professeur BESSOU
de l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre Jury de thèse

A notre Jury de thèse :

Messieurs les Professeurs RUCKEBUSCH
et TOUTAIN

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Première partie : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre I : IDENTIFICATION
1.1 Dénominations - Synonymies
1.2 Formule brute et poids moléculaire
1.3 Formule développée
1.4 Propriétés physico-chimiques

Chapitre II : PHARMACOCINETIQUE DE LA XYLAZINE
2.1 Administration
2.2 Absorption - Biodisponibilité
2.3 Distribution - Transport
2.4 Métabolisme
2.5 Elimination
2.6 Résidus

Chapitre III : PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
3.1 Système nerveux
3.2 Système cardio-vasculaire
3.3 Tissu sanguin
3.4 Système respiratoire
3.5 Tube digestif
3.6 Utérus
3.7 Rein
3.8 Thermo-régulation
3.9 Métabolismes

Chapitre IV : TOXICOLOGIE - TERATOGENESE - CARCINOGENESE

Chapitre V : PROPRIETES THERAPEUTIQUES
5.1 Indications
5.2 Associations médicamenteuses conseillées
5.3 Précautions d'emploi

Chapitre VI : LEGISLATION

Seconde partie : PHARMACOCINETIQUE DE LA XYLAZINE ; DONNEES PERSONNELLES

Chapitre I : MATERIEL et METHODES
1.1 Animaux
1.2 Prélèvements
1.3 Dosages
1.4 Interprétation des résultats

Chapitre II : RESULTATS

Chapitre III : DISCUSSION

CONCLUSIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

Mesures

mn : minute h : heure M : mole par litre
nm : nanomètre ml : millilitre mg : milligramme
°C : degré Celsius

Voies d'administration

IV : intra-veineuse SC : sous-cutanée
IM : intra-musculaire PO : per-os

Paramètres pharmacocinétiques

A : concentration plasmatique au temps t = 0 obtenue en extrapolant la droite de distribution

B : concentration plasmatique au temps t = 0 obtenue en extrapolant la droite d'élimination

α : pente de la droite de distribution (constante de distribution)

β : pente de la droite d'élimination (constante d'élimination)

Aire : aire sous-tendue par la courbe des concentrations plasmatiques

C_p^o : concentration plasmatique au temps t = 0

Cl_T : clairance totale

k_a : constante d'absorption

k_{12}, k_{21} : microconstantes de transfert

k_e : constante d'élimination

$t1/2(k_a)$: temps de demi-absorption

$t1/2$ (α) : temps de demi-distribution

$t1/2$ (β) : temps de demi-élimination

Vd : volume apparent de distribution

Autres abréviations

Po_2 : tension en oxygène du sang

Pco_2 : tension en dioxyde de carbone du sang

EcoG : électrocorticogramme

ECG : électrocardiogramme

DCI_{prop} : dénomination commune internationale proposée

DCI_{rec} : dénomination commune internationale recommandée

DCF : dénomination commune française

INTRODUCTION

La xylazine est une substance psychotrope ayant des propriétés analgésiques et sédatives ; introduite en 1962, son usage est réservé à la médecine vétérinaire. Ses indications sont nombreuses : tranquillisation, interventions chirurgicales, vidange gastrique chez les carnivores, coliques chez le cheval... Si les indications thérapeutiques et les propriétés pharmacologiques de ce principe actif sont relativement bien établies, en revanche, aucune étude relative à la pharmacocinétique n'a été réalisée ; cela est dû à l'absence de techniques analytiques capables de doser avec une bonne sensibilité ce principe actif dans le sang. La mise au point récente d'une technique de dosage par chromatographie liquide nous a permis de déterminer les principaux paramètres pharmacocinétiques de la xylazine chez quatre espèces domestiques : cheval, vache, mouton et chien.

Dans ce travail, nous exposerons les résultats obtenus après avoir fait un rappel bibliographique sur les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de la xylazine.

Première partie : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre I : IDENTIFICATION

1.1 DENOMINATION - SYNONYMIES

Tout principe actif peut être qualifié par plusieurs dénominations. Dénomination chimique, dénomination chimique abrégée, dénomination pharmacologique ou dénomination commune internationale (DCI) proposée ou recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dénomination pharmacologique nationale (dénomination nationale commune française ou DCF) dénomination commerciale ou nom déposé.

Dans le cas de la xylazine, nous trouvons les dénominations suivantes :

- Dénomination chimique
  2-(2,6-diméthylphénylamino)-4H-5,6 dihydro-1,3-thiazine
- Dénominations chimiques abrégées
  2-(2,6-diméthylanilino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazine
  2-(2,6-xylidino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazine
- Dénomination commune internationale proposée
  xylazine
- Dénomination commerciale
  le chlorhydrate de xylazine est commercialisé sous le nom de Rompun (Bayer).

1.2 FORMULE BRUTE ET POIDS MOLECULAIRE

La xylazine a pour formule brute $C_{12}\ H_{16}\ N_2\ S$ et son poids moléculaire est égal à 220,33.

1.3 FORMULE DEVELOPPEE

La figure 1 montre la formule développée du chlorhydrate de xylazine ; il s'agit d'une amine aromatique secondaire.

- Présentation

Le chlorhydrate de xylazine est commercialisé en flacons contenant, soit 25 ml d'une solution à 2 % c'est-à-dire 20 mg de xylazine base par millilitre, soit 500 mg du produit lyophilisé.

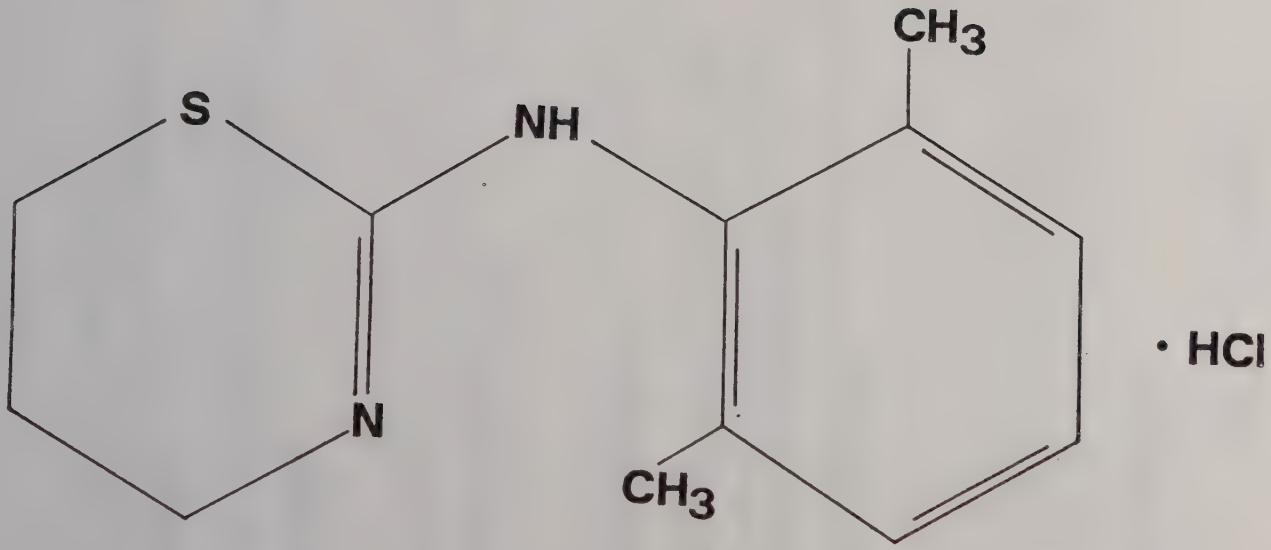


Figure 1 : Formule développée de la xylazine

1.4 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Sous forme de chlorhydrate, la xylazine se présente en cristaux incolores, de saveur amère, facilement soluble dans l'eau et le méthanol, difficilement soluble dans l'éther éthylique et le chloroforme, et pratiquement insoluble dans l'hexane. Le point de fusion de la xylazine se situe aux environs de 140°C ; le chlorhydrate fond vers 236°C.

Son spectre d'absorption dans l'UV présente un pic à 225 nm ; cette propriété est utilisée pour le dosage de la substance dans le plasma.

Le caractère alcalin du sel de xylazine permet de l'extraire facilement des solutions par simple ajustement du pH ; cette méthode d'extraction fut utilisée par PUTTER et SAGNER en 1973 (53).

Chapitre II : PHARMACOCINETIQUE DE LA XYLAZINE

Les conditions d'administration et le métabolisme général d'un médicament déterminent sa concentration au niveau des lieux d'action et, finalement, son activité pharmacologique ou thérapeutique. La pharmacocinétique étudie, d'un point de vue quantitatif, les étapes importantes du cheminement d'un médicament dans l'organisme : absorption, distribution, dégradation et élimination. Elle doit donc permettre de prédire la concentration des drogues dans les différents organes et au niveau des effecteurs : ainsi, il devient possible de bâtir un schéma thérapeutique optimal, adapté au mode d'administration du médicament.

Malheureusement, les données bibliographiques concernant la pharmacocinétique de la xylazine sont réduites. Cela s'explique par l'absence de technique analytique sensible et précise ; toutefois, une méthode de dosage par chromatographie liquide à haute pression a été récemment proposée (2) ; c'est avec cette technique que les résultats, présentés dans la seconde partie de notre thèse, ont été obtenus.

2.1 ADMINISTRATION

2.1.1 Voies d'administration

- Cheval, ruminants, chien

On peut administrer la xylazine par voie intra-veineuse (IV), intra-musculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) ; les deux premières voies sont les plus utilisées. Pour la voie IV, il ne semble pas qu'il y ait de précaution particulière à prendre quant à la vitesse d'injection ; aucun auteur ne signale d'accident dû à une injection trop rapidement effectuée ; TRONICKE et VOCKE (1970) précisent même que la solution à 10 % peut être injectée rapidement (65).

- Chat

Les voies IV et IM ont souvent été utilisées avec succès. GRAF et al. (1979) ont également utilisé avec efficacité la voie SC (24).

- Rat et souris

Dans ces espèces, et à titre expérimental, la voie orale a été utilisée ainsi que les voies IV et SC, dans le but de déterminer la DL 50 (dose létale 50).

2.1.2 Tolérance locale

Pour la voie IM, la tolérance locale est excellente malgré le pH alcalin du sel de xylazine ; cela s'explique par une diffusion très rapide du produit.

2.2 ABSORPTION - BIODISPONIBILITE

2.2.1 Généralités - définition

L'action d'un principe actif, administré par voie parentérale (IM, SC) exige son absorption à partir du point d'administration (muscle, peau).

On entend par biodisponibilité le pourcentage de la substance qui se retrouve dans la circulation sanguine et la vitesse avec laquelle s'effectue cette résorption. Elle se calcule en faisant le rapport des surfaces sous-tendues par les courbes des concentrations plasmatiques obtenues avec la voie IV et la voie testée avec une même posologie.

Pour la xylazine, aucune donnée expérimentale n'est actuellement disponible. Toutefois, un certain nombre de données analytiques, toxicologiques ou cliniques, permettent d'évaluer indirectement l'importance de la biodisponibilité de la xylazine.

2.2.2 Données analytiques

Les travaux de PUTTER et SAGNER (1973) montrent que l'absorption de la substance est très rapide. En effet, sur 8 moutons, ayant reçu 1 $mgkg^{-1}$ de xylazine par voie IM, les auteurs n'ont retrouvé que le tiers de la dose injectée après un délai de 10 minutes ; 20 heures après l'injection, les concentrations musculaires sont voisines de zéro. Loin du lieu d'injection, les valeurs les plus élevées ont été trouvées au bout de 20 à 40 minutes et étaient égales à 0,21 et 0,19 $mgkg^{-1}$ (tableau 2).

2.2.3 Données toxicologiques

A partir d'expérimentations effectuées pour déterminer la DL 50 de la xylazine chez la souris, on peut en évaluer indirectement la biodisponibilité ; les DL 50 par les voies IV, SC et PO sont respectivement de 43, 121 et 240 $mgkg^{-1}$; en admettant que la toxicité de la xylazine soit fonction de la biodisponibilité systémique, on peut l'évaluer à environ 35 % pour la voie SC et 18 % pour la voie orale. Chez le rat, les travaux de DUHM et al., réalisés en 1969 avec des techniques d'historadiographie, confirment la rapide absorption de la xylazine après son administration per os.

2.2.4 Données cliniques

Il est également possible d'évaluer indirectement la vitesse d'absorption et la biodisponibilité de la xylazine à partir de données cliniques. En effet, la vitesse d'apparition de la sédation est indirectement liée à la vitesse de résorption. Les différences de posologies recommandées pour les voies IV et IM sont à rapprocher d'une biodisponibilité incomplète du produit.

• Cheval

De nombreux auteurs ont étudié l'action de la xylazine chez le cheval : Mac CASHIN et GABEL (1975), CLARKE et HALL (1969), TRONICKE et VOCKE (1970), HOFFMAN (1974 a et b), HOLMES et CLARK (1977). La sédation est maximale, après administration IV, en 4 minutes ; en revanche, après administration IM, la sédation apparaît en 10 minutes et est maximale après 15 ou 20 minutes (30).

D'autre part, la plupart des auteurs reconnaissent la nécessité de doubler, voire de quadrupler, la dose de xylazine par voie IM, par rapport à la voie IV, pour obtenir une action suffisante. TRONICKE et VOCKE en particulier, administrent par voie IM à 11 chevaux 15 à 20 ml de la solution à 10 % soit 3 ou 4 fois plus que la dose IV. D'une manière générale, ces différences de posologies entre les voies IM et IV suggèrent une biodisponibilité de l'ordre de 25 à 35 %.

• Bovins

Les travaux les plus importants sont ceux de HOPKINS (1972), CLARKE et HALL (1969), KUMAR et SINGH (1976), BOLLWAHN et al. (1970), ROSENBERGER et al. (1969). Les bovins sont très sensibles à la xylazine ; des doses de 3 à 10 fois plus faibles que chez le cheval permettent d'obtenir des effets équivalents. Il est recommandé de doubler la dose lorsque la xylazine est injectée par voie IM (0,2 $mgkg^{-1}$ au lieu de 0,1 $mgkg^{-1}$ par voie IV) ; cela suggère une biodisponibilité de l'ordre de 50 %. De plus, par voie IM, les effets sédatifs débutent en 10 minutes et sont maximum en 15 à 20 minutes (13) ce qui plaide en faveur d'une résorption rapide.

• Chiens, chats

Le travail le plus important concernant les effets de la xylazine chez les carnivores a été publié par NEWKIRK et MILES (1974) ; il porte sur 768 chiens et 243 chats recevant tous de la xylazine soit par voie IV à des posologies variant de 0,6 à 1,4 $mgkg^{-1}$, soit par voie IM et SC à raison de 1,4 à 2,6 $mgkg^{-1}$; cela permet donc d'évaluer la biodisponibilité de la xylazine à environ 50 %. De plus, l'effet maximal est obtenu en 3 à 5 minutes dans le cas de la voie IV, en 10 à 15 minutes pour les voies IM et SC ce qui indique une résorption rapide.

• Eléphants

Le délai d'apparition de la sédation est identique à celui des autres espèces (10) ; six éléphants d'Asie (Elephas maximus) ont été immobilisés par injection de xylazine dans les muscles du cou, à l'aide d'un fusil spécial. Les doses varient de 100 à 300 mg en fonction du poids de l'animal. On observe les premiers signes de la sédation en 10 à 20 minutes ; cela indique une résorption rapide chez l'éléphant.

• Poule

Selon NIKPOUR et SALIMI (1979), la xylazine injectée par voie IM à raison de 0,2 $mgkg^{-1}$ est un anesthésique efficace pour cette espèce. En revanche, les auteurs précisent que l'administration de la xylazine avec l'eau de boisson ne permet pas une bonne tranquillisation. Par conséquent, l'absorption de la xylazine à travers la muqueuse digestive est faible. Cela rejoint les résultats précédemment décrits chez la souris.

En définitive, il apparaît que la xylazine est rapidement résorbée (environ 10 à 15 minutes) mais que sa disponibilité systémique est incomplète (50 % environ).

2.3 DISTRIBUTION - TRANSPORT

2.3.1 Généralités

Les médicaments gagnent la circulation sanguine ; dans ce tissu, ils peuvent être libres ou fixés sur les protéines plasmatiques. La fraction libre est seule diffusible et se distribue dans l'organisme où elle exerce ses effets pharmacologiques. La forme liée demeure dans le sang ; elle n'est ni dégradée, ni éliminée et constitue une réserve mobilisable au fur et à mesure de la disparition du médicament libre. Pour la xylazine, on ignore le pourcentage fixé aux protéines plasmatiques.

La distribution d'une substance dans l'organisme peut s'apprécier en première approximation par le calcul du volume apparent de distribution. Celui-ci correspond au volume dans lequel la drogue semble se répartir de manière homogène et à la même concentration que dans le plasma. Il est donné, de façon approchée, par la formule :

$$Vd(B) = \frac{Qo}{C_B}$$

dans laquelle Qo représente la quantité de substance administrée et C_B la concentration plasmatique obtenue en extrapolant la droite d'élimination au temps $t = 0$ (fig. 2).

De façon plus précise, le volume de distribution Vd(aire) peut se calculer en faisant intervenir l'aire sous-tendue par la courbe des

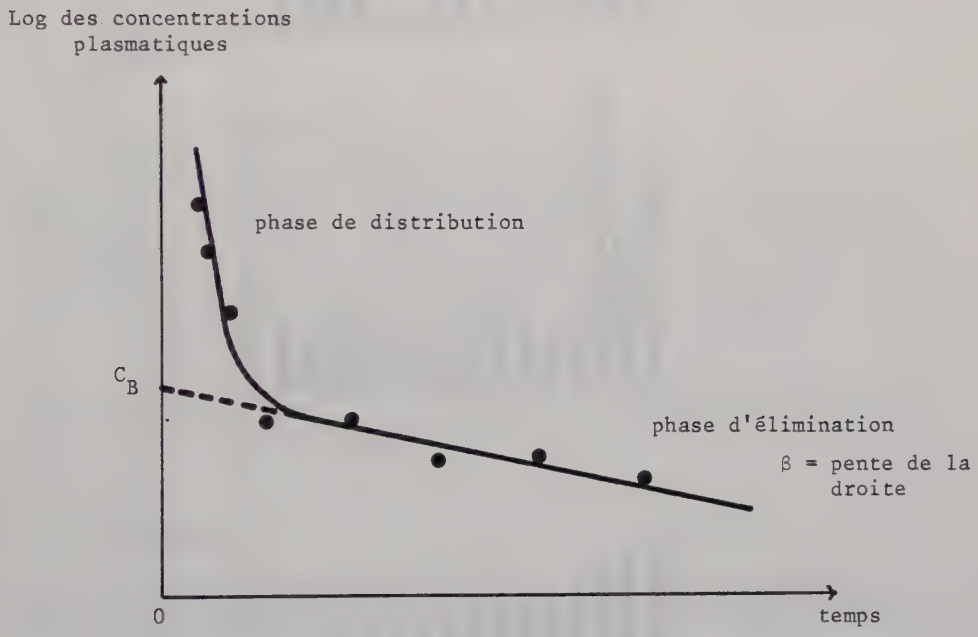


Figure 2 : Représentation semi-logarithmique de l'évolution de la concentration d'une substance administrée par voie IV en fonction du temps ; C_B est la concentration initiale obtenue en extrapolant la droite d'élimination ; cette valeur est utilisée dans le calcul du volume apparent de distribution.

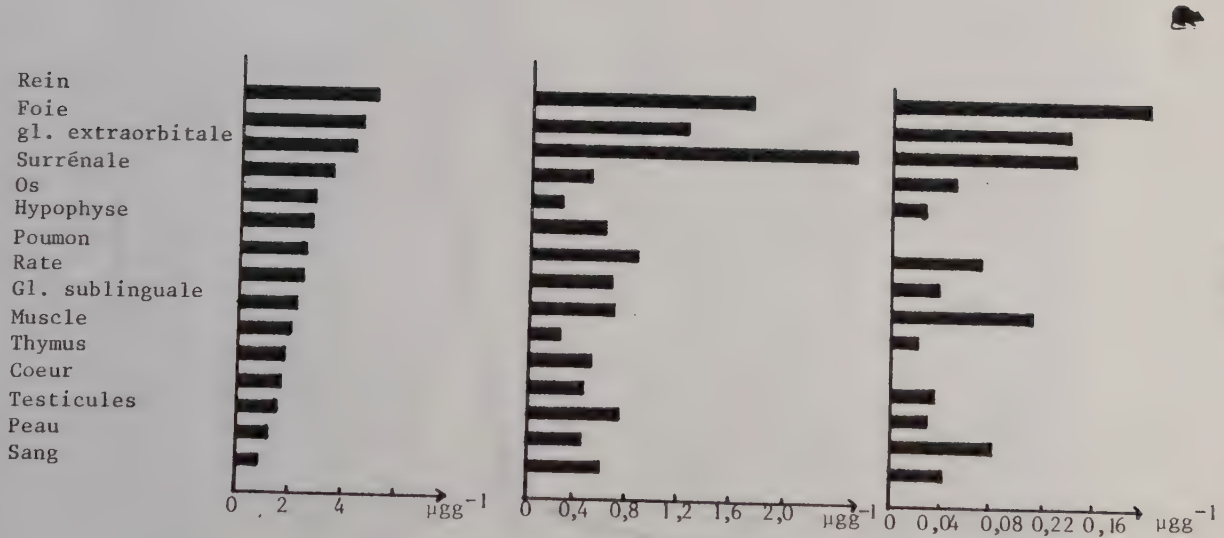


Figure 3 : Concentration de la xylazine dans les organes du Rat après administration IV de 2 $mgkg^{-1}$ de xylazine marquée (d'après DUHM et al). Mesures effectuées 15 mn, 4 h et 24 h après l'injection.

concentrations plasmatiques et la constante hybride d'élimination β, selon la formule :

$$Vd(aire) = \frac{dose}{aire.\ \beta}$$

Un faible volume de distribution (0,2 $1kg^{-1}$) indique généralement que la substance reste dans les liquides extra-cellulaires, alors qu'un fort volume de distribution (> 1 $1kg^{-1}$) indique une large répartition avec une pénétration intra-cellulaire.

2.3.2 Distribution locale

Peu d'études expérimentales permettent d'apprécier la distribution de la xylazine dans les différents tissus. Toutefois, DUHM et al. (1969), par des techniques historadiographiques (xylazine marquée au ^{35}S) ont montré que cette distribution est extrêmement large chez le rat (figure 3). La concentration est importante dans le rein et le système nerveux central. Après un délai de 24 heures, les organes les plus riches en xylazine sont le pancréas, la glande thyroïde, le foie et les glandes salivaires ; en revanche, le tissu musculaire en contient très peu.

Selon SAMS (1978), chez 1 cheval, le volume de distribution de la xylazine est de 1 $1kg^{-1}$, ce qui indique une large diffusion ; cela correspond aux propriétés générales des bases faibles.

2.4 METABOLISME

De façon générale, on peut estimer que le métabolisme de la xylazine est relativement important. Les données expérimentales ne concernent que le rat, les ovins et les bovins.

Chez le rat, les travaux de DUHM et al., utilisant la xylazine marquée au ^{35}S et au ^{14}C (fig. 4), ont montré qu'elle est métabolisée en une vingtaine de substances. Ces auteurs ont également mesuré le pourcentage de la radio-activité éliminée par voie rénale, soit 70 %, dont 8 % seulement correspondent à de la xylazine éliminée sans transformation.

Chez les bovins et ovins, PUTTER et SAGNER (1973), étudiant le métabolisme de la xylazine à l'aide de la chromatographie en couche mince, estiment à moins de 1 % les quantités éliminées dans les urines sous forme de xylazine. Il en résulte que la majeure partie de celle-ci est éliminée sous forme de métabolites ; l'un d'eux est l'ADB ou 1-amino-2,6-diméthylbenzole ; la molécule est donc coupée au niveau de la fonction amine ; cela aboutit à la formation d'une amine aromatique primaire.

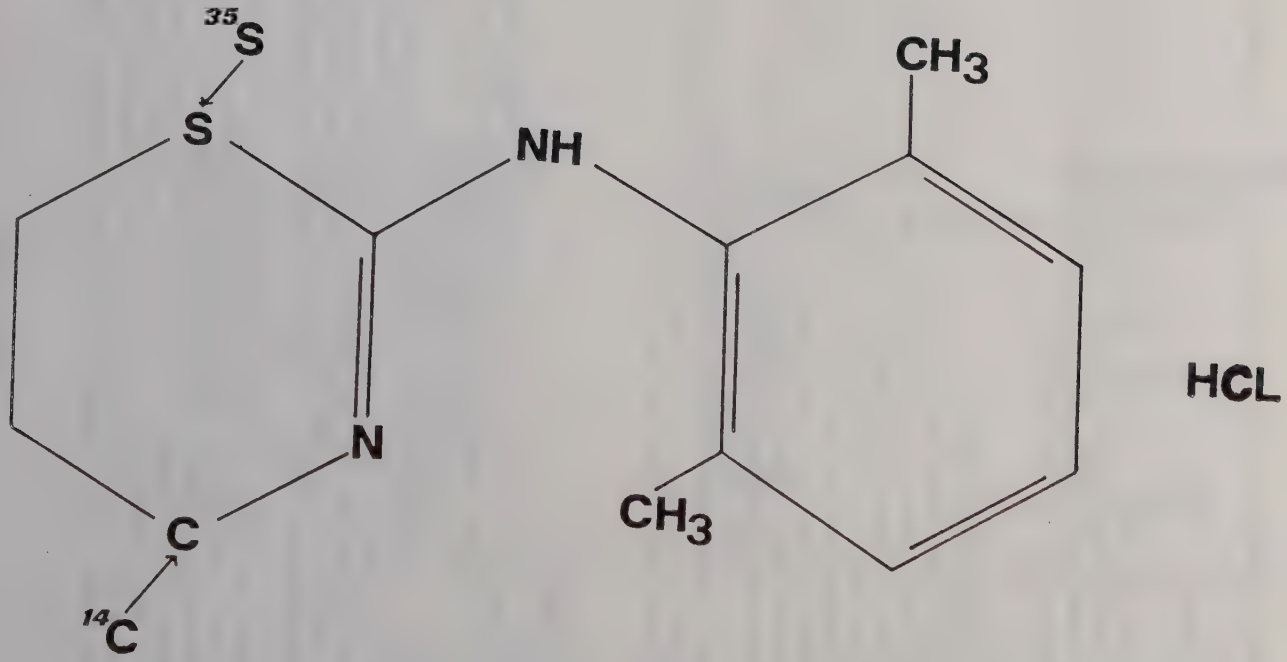


Figure 4 : Xylazine marquée au ^{35}S et au ^{14}C

2.5 ELIMINATION

Les médicaments sont, dans leur grande majorité, éliminés en nature ou après biotransformation. La voie principale de l'élimination est rénale mais des substances peuvent aussi se retrouver dans les fèces après avoir été captées par le foie et excrétées dans la bile ; d'autres voies d'élimination (respiration, sueur, salive) existent mais leur importance est moindre.

2.5.1 Voies d'élimination

Chez le rat, l'étude de l'élimination de la drogue, comme celle de son métabolisme repose en totalité sur les travaux de DUHM et al. (1969). Par la radio-détection, l'auteur démontre que 70 % de la radio-activité absorbée ou administrée par voie IV se retrouve dans les urines et 30 % dans les fèces ; cela correspond à l'élimination biliaire de la xylazine et de ses métabolites.

Chez les bovins, la xylazine subit d'importantes biotransformations et 1 % seulement de la xylazine est éliminé ; les catabolites sont en partie éliminés par voie rénale (53). Malgré l'absence de données bibliographiques concernant l'élimination fécale, on peut estimer qu'une partie de la xylazine est métabolisée au niveau du foie et se retrouve, par la bile, dans le tube digestif.

Dans le lait de vache, PUTTER et SAGNER ont démontré qu'on ne trouve aucune trace de xylazine.

2.5.2 Vitesse d'élimination

Toutes les données expérimentales montrent la rapide élimination de la xylazine.

Chez le rat, DUHM et al. estiment le temps de demi-vie plasmatique, c'est-à-dire le temps au bout duquel la concentration initiale de la substance a diminué de moitié, à 2 ou 3 heures ; et cela, indépendemment de la voie d'administration (per os, IV) et de la dose qui peut varier entre 0,2 et 10 $mgkg^{-1}$. L'excrétion est pratiquement terminée en 10 à 15 heures.

Chez les bovins, l'élimination de la xylazine est rapide (53) ; le tableau 1 montre que, 8 heures après l'administration, on ne retrouve plus de xylazine dans l'urine, même après l'injection par voie IM de 0,4 $mgkg^{-1}$ de la substance, soit 2 fois la dose usuelle.

Chez le cheval la figure 5 montre l'évolution de la concentration plasmatique de xylazine après injection IV. Le temps de demi-vie,

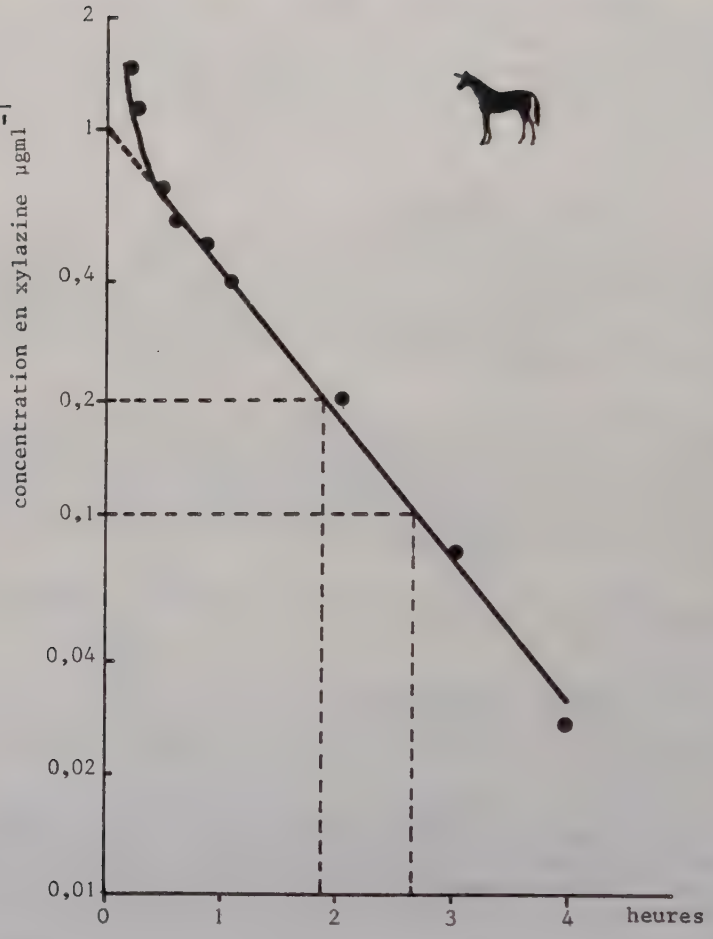


Figure 5 : Représentation semi-logarithmique de l'évolution de la concentration en xylazine du plasma en fonction du temps après administration IV de 1,1 mgkg^{-1} (SAMS, 1979).

relativement bref, est de 50 minutes (57). La clairance, Cl_T, c'est-à-dire le volume de plasma épuré d'une substance donnée par unité de temps, est égale à 14 $mlmn^{-1}kg^{-1}$ (57). Il est à noter que ces résultats n'ont été obtenus que sur un seul cheval.

Il n'existe pas de données expérimentales concernant les autres espèces.

2.6 RESIDUS

Les données expérimentales concernant les résidus ont été établis par DUHM et al. (1969) chez le rat et par PUTTER et SAGNER (1973) chez les bovins et les ovins.

L'utilisation de xylazine marquée au ^{35}S a permis de connaître les concentrations de la drogue dans les différents tissus du rat. La figure 3 montre l'évolution de la concentration du tissu musculaire en xylazine après une injection IV de 2 $mgkg^{-1}$; les concentrations après 15 minutes, 4 heures et 24 heures sont respectivement de 2, 0,2 et 0,03 μgg^{-1}. La xylazine est en partie métabolisée par le foie et des quantités relativement importantes (0,13 μgg^{-1}) sont retrouvées 24 h après l'injection (fig. 3). Le rein est l'organe le plus riche en résidus de xylazine 24 heures après l'administration : 0,2 μgg^{-1} ; cela peut s'expliquer par l'importance de l'élimination rénale de cette drogue. Pour les autres organes, de fortes concentrations sont atteintes dans le pancréas, la glande thyroïde et surtout les glandes salivaires qui contiennent jusqu'à 0,15 μgg^{-1} de xylazine, 24 heures après l'administration.

PUTTER et SAGNER ont dosé, par des techniques chromatographiques, la xylazine dans le tissu musculaire des moutons. Mais cette technique, très sensible, n'est pas absolument spécifique de la drogue. On peut donc obtenir des valeurs faussement positives et les teneurs indiquées dans le tableau 2 doivent être considérées comme maximales. Ce tableau montre que, après 24 heures, on ne peut plus déceler de traces de xylazine dans le tissu musculaire des moutons, en un lieu situé loin du point d'injection.

Aux USA, ce produit est interdit chez les animaux de rente ; en France, un délai d'attente de 48 h est suggéré par la Pharmacopée.

Heures	Vache n° 1 : 0,2 mgkg^{-1} (512 kg)		Vache n° 2 : 0,2 mgkg^{-1} (580 kg)		Vache n° 3 : 0,4 mgkg^{-1} (590 kg)	
	mg de xylazine par litre d'urine	mg de xylazine pour 2 heures	mg de xylazine par litre d'urine	mg de xylazine pour 2 heures	mg de xylazine par litre d'urine	mg de xylazine pour 2 heures
0 - 2	0,06	0,65	0,04	0,47	0,13	1,85
2 - 4	0,02	0,14	0,02	0,10	0,05	0,31
4 - 6	0,007	0,017	0,008	0,01	0,006	0,02
6 - 8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8 - 10	ND	ND				

ND = non détectable

Tableau 1 : Dosage semi-quantitatif de la xylazine dans l'urine de vache après injection IM (d'après PUTTER et SAGNER, 1973).

Mouton	Poids	Délai d'observation après l'injection (mn)	Teneur en xylazine	
			A (mg)	B ($mgkg^{-1}$)
1	64	10	22,4	< 0,09
2	64	20	8,14	0,16
3	41	20	6,93	0,21
4	50	40	6,05	0,19
5	73	160	2,78	0,12
6	56	300	0,214	0,16
7	73	600	0,044	0,14
8	66	1200	0,013	< 0,09

Tableau 2 : Concentration en xylazine dans le muscle de mouton après une injection IM de 1 $mgkg^{-1}$; le dosage est effectué sur le lieu d'injection (A) après avoir multiplié la concentration (mgg^{-1}) par le poids de l'échantillon (50 g), et en des points éloignés (B) (d'après PUTTER et SAGNER, 1973).

Vache	Poids (kg)	Concentration ($mgkg^{-1}$)	
		A	B
1	510	0,18	0,15
2	408	0,12	0,14

Tableau 3 : Dosage de la xylazine dans le muscle de bovins 24 heures après l'injection IM de 0,2 $mgkg^{-1}$; dosage effectué sur le lieu de l'injection (A) et en des points éloignés (B).

Chapitre III : PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Après absorption et distribution dans l'organisme, une fraction de la substance parvient sur des lieux d'action pour y développer ses effets pharmacologiques. Pour la xylazine, l'action principale concerne le système nerveux ; latéralement, elle développe de nombreux effets secondaires sur les systèmes cardio-respiratoire, digestif et génito-urinaire.

3.1 ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

La xylazine exerce sur le système nerveux des effets hypnotique, tranquillisant, analgésique, émétique et myorelaxant ; en revanche, on ne la considère pas comme un véritable anesthésique.

3.1.1 Action sur le système nerveux central

- Propriétés sédatives et hypnotiques

Les sédatifs comprennent des substances diminuant le niveau de vigilance et des substances intervenant sur le comportement : neuroleptiques et anxiolytiques (54). Les hypnotiques possèdent la propriété de réduire le niveau de vigilance, c'est-à-dire de favoriser l'état de sommeil. L'emploi des hypnotiques permet d'obtenir la narcose (RUCKEBUSCH, 1977).

Chez le lapin, l'injection de xylazine permet d'obtenir des électro-corticogrammes (EcoG) comparables à ceux obtenus après l'injection de morphine ; les ondes lentes sont augmentées et le seuil de réactivité est plus élevé. En revanche, chez le chat, les EcoG obtenus après injection de xylazine sont très différents de ceux obtenus avec la morphine. Selon KRONEBERG (1967), il existe une dissociation entre les activités électriques des zones corticale et subcorticale ; l'activité électrique corticale est comparable à celle d'un sommeil normal, alors que l'activité électrique subcorticale ressemble à celle obtenue après l'injection de morphine. De plus, une faible dose de morphine injectée par voie SC entraîne chez le chat et le cheval des crises d'excitation et d'hallucination. Donc, malgré l'existence de points communs dans les propriétés de la xylazine et de la morphine, les deux substances ont une action différente sur le système nerveux central.

Les propriétés sédatives de la xylazine, pour les espèces domestiques et sauvages, ont été rapportées par de nombreux auteurs : CLARKE et HALL (1969) chez les bovins et chevaux ; ADDISON et KOLENOSKY (1979) pour l'Ours noir ; BONGSO (1979) pour l'Eléphant ; KUMAR et al. (1976) chez la chèvre ; NEWKIRK et MILES (1974) pour les carnivores domestiques ; NIKPOUR et SALIMI (1979) pour la poule, etc. Chez le cheval, l'injection

IV de xylazine à la posologie de 0,5 $mgkg^{-1}$ entraîne en quelques minutes une sédation (13), l'animal prend une position caractéristique tête basse, lèvre inférieure pendante, paupières mi-closes, membres antérieurs plus ou moins écartés, postérieurs placés souvent l'un devant l'autre ; il existe aussi un prolapsus modéré du pénis. Mais le cheval ne s'affaisse pas.

• Propriétés analgésiques

Par définition, une substance est dite analgésique lorsqu'elle élève le seuil de la perception douloureuse (56). La xylazine entraîne une analgésie de type morphinique. Les données expérimentales et cliniques montrent l'existence de grandes variations interspécifiques et individuelles de cette analgésie. Différents tests (test de la queue d'Eddy chez le chat, de piqûre chez le cheval) permettent d'en évaluer la profondeur et la durée.

La xylazine procure une bonne analgésie viscérale, d'où son utilisation dans de nombreuses interventions chirurgicales intéressant les organes abdominaux et pelviens, et son succès dans le traitement des coliques du cheval (§ 5.1.1). En revanche, la xylazine est un mauvais analgésique de la peau et des extrémités, c'est pourquoi il est recommandé de l'associer à un anesthésique local ou à un anesthésique possédant des propriétés complémentaires, comme la kétamine (§ 5.1). Chez les bovins, HOPKINS (1972) obtient une analgésie modérée pendant 10 à 40 minutes avec une injection IM de 0,18 $mgkg^{-1}$ de xylazine. En revanche, il qualifie cette analgésie de profonde pendant 30 à 90 minutes avec des doses de 0,35 $mgkg^{-1}$. Chez la chèvre, selon KELLER et BAUMAN (1978), la xylazine utilisée seule, ne permet pas d'obtenir une analgésie suffisante (§ 5.1.4). Chez le cheval, TRONICKE et VOCKE (1970) obtiennent une analgésie suffisante dans 90 % des cas, en injectant 1 $mgkg^{-1}$ de xylazine par voie IV. Toutefois ces auteurs recommandent l'association de la xylazine avec un anesthésique local ou général pour des manipulations trop douloureuses (§ 5.1.1). Chez les carnivores domestiques, NEWKIRK et MILES (1974) obtiennent une analgésie, qu'ils qualifient d'excellente, pendant 15 à 30 minutes, aux posologies de 0,6 à 1,4 $mgkg^{-1}$ par voie IV et de 1,4 à 2,6 $mgkg^{-1}$ par voie IM ou SC.

• Propriétés émétisantes

Comme la morphine, la xylazine agit sur le centre du vomissement. Cet effet émétique est particulièrement marqué chez le chat ; selon GRAF et al. (1979) une dose de 1 $mgkg^{-1}$, administrée par voie SC est le meilleur émétique chez le chat, les effets apparaissant dans les 2 à 5 minutes qui suivent l'injection (3). Les autres espèces semblent moins sensibles.

Cet effet émétique se manifeste surtout à faible dose ; en revanche, aux fortes posologies, la xylazine exerce son action dépressive sur l'ensemble du SNC y compris sur le centre du vomissement.

3.1.2 Action sur le système nerveux moteur

La xylazine inhibe le système pyramidal ainsi que les transmissions synaptiques au niveau de la plaque motrice ; il en résulte une myoresolution avec diminution des réflexes spinaux. Ce produit est donc mis à profit pour certaines interventions chirurgicales et on a également suggéré son utilisation dans la lutte contre le tétanos notamment chez les jeunes bovins du fait de sa lente métabolisation dans cette espèce.

En fait, le mécanisme d'action est contreversé : selon AZIZ et MARTIN (1978), la stimulation d'une préparation de nerf phrénique-diaphragme de rat, dans une solution contenant de la xylazine (10^{-4}M), montre que cette substance inhibe la transmission de l'influx nerveux à la jonction neuro-musculaire ; cet effet ressemble à l'action de la d-tubocurarine et explique la myorésolution observée en clinique. In vivo, les travaux de KRONEBERG (1967) plaident au contraire en faveur d'une myorésolution d'origine centrale, par suppression de la transmission interneuronale de l'influx nerveux ; il n'y aurait donc pas de blocage de la jonction neuro-musculaire.

3.1.3 Action sur le système nerveux autonome

L'action de la xylazine sur le sytème nerveux autonome (S.N.A.) est complexe car elle agit par ses propriétés alpha-mimétiques centrales, par ses propriétés anti-cholinergiques (parasympathicolytiques) et par des actions parasympathomimétiques. En fait, l'action de cette drogue dépend de nombreux paramètres : espèce, mode d'expérimentation (in vivo ou in vitro), organe,... ; cela explique en partie les effets apparemment contradictoires de la xylazine sur l'organisme.

In vitro, AZIZ et MARTIN (1978) soumettent à l'action de la xylazine des préparations d'aorte de lapin, de muscle coccygien de rat, et de canal déférent et de trachée de cobaye. Ces préparations, en présence de xylazine à des concentrations comprises entre 10^{-6} et 10^{-4} M, se contractent ; la phentolanime, un alpha-bloquant, non seulement empêche la contraction mais provoque une relaxation. Ces expériences illustrent donc, selon AZIZ et MARTIN, à la fois les propriétés alpha-mimétiques dominantes et les propriétés béta-mimétiques.

L'utérus de rat et la trachée de cobaye, stimulés par le carbachol (10^{-6} et 10^{-7} M) mis en présence de xylazine (10^{-4}M) se relâchent ; l'isoprénaline, un béta-mimétique, à la concentration de 10^{-9} M, donne les mêmes résultats ; au contraire, le propranolol (béta-bloquant à 10^{-6} M) réduit en partie, sans les annuler, les effets de la xylazine. La xylazine n'ayant pas d'effet inotrope positif net sur l'oreillette isolée de cobaye (5), on peut admettre que la drogue a des propriétés de tybe béta 2 (les récepteurs cardiaques sont de type béta 1).

La xylazine, administrée chez le rat par la voie IV aux posologies de 200 à 800 μgkg^{-1}, entraîne une brève hypertension suivie d'une hypotension prolongée persistant plus de 30 minutes. Il en est de même de la fréquence cardiaque. La phentolamine (alpha-bloquant, 500 μgkg^{-1}) antagonise la phase hypertensive, tandis que le propranolol (béta-bloquant, même posologie) la potentialise et réduit l'intensité de l'hypotension. Cela suggère des propriétés à la fois alpha et béta-mimétiques de la xylazine (5). Les propriétés alpha-mimétiques s'exercent notamment au niveau du centre cardio-modérateur, renforçant le système parasympathique ; ce mécanisme est à l'origine de la bradycardie et des blocs.

Chez le chat, KRONEBERG et al. (1967) observent, après l'administration de xylazine, une action sympathomimétique initiale, suivie d'une inhibition des fibres nerveuses sympathique et parasympathique post ganglionnaires, ce qui suggère un effet ganglioplégique.

Chez le chien, le chat, le rat et le lapin, SCHMITT et al. (1970) mettent en évidence les propriétés alpha-mimétiques de la xylazine, mais également son action inhibitrice du système sympathique ; en fait, pour cet auteur, les deux effets sont liés, la diminution du tonus sympathique étant sans doute due à l'action alpha-mimétique de la drogue sur les centres vasomoteurs. Autrement dit, la xylazine réduit le système sympathique par une action à la foie centrale et périphérique, l'action centrale étant prédominante.

Les actions parasympathomimétiques sont mises en évidence chez le chien par ANTONACCIO et al. (4) qui observent une augmentation du tonus parasympathique, après l'injection de xylazine, à raison de 0,3 $mgkg^{-1}$ par voie IV. Elle résulte à la fois d'une plus grande sensibilité des barorécepteurs carotidiens à la pression artérielle et à une action centrale de type alpha-mimétique. Il en est de même chez le cheval, le chien et les bovins (§ 3.2).

L'hypersalivation observée par de nombreux auteurs dans la plupart des espèces s'explique par des propriétés parasympathomimétiques non reliées aux effets alpha-mimétiques centraux. En revanche, la xylazine inhibe la motricité gastro-intestinale ; plusieurs hypothèses tentent de l'expliquer : soit une action parasympathicolytique de la xylazine pour le tube digestif, soit l'existence de fibres nerveuses cholinergiques inhibitrices de la motricité digestive.

En résumé, l'action de la xylazine sur le système nerveux autonome est extrêmement complexe, mais les effets sont dominés par une action parasympathomimétique en relation avec des propriétés alpha-mimétiques centrales.

3.2 SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

3.2.1 Action sur le coeur

Dans toutes les espèces, les observations cliniques et certains travaux expérimentaux montrent que la xylazine exerce différentes actions sur le coeur dont les principales sont le ralentissement de la fréquence cardiaque, des troubles du rythme et une diminution du débit cardiaque.

Chez le cheval, KERR et al. (1972), administrant de la xylazine, par voie IV à des chevaux, avec des posologies de 0,55, 1,1 et 2,2 $mgkg^{-1}$, ont noté l'apparition de blocs auriculo-ventriculaires du second degré.

L'administration de xylazine par voie IV aux doses de 0,8 à 1 $mgkg^{-1}$ à 146 chevaux, entraîne une diminution de la fréquence cardiaque de 30 à 40 % (20).

Des mesures du débit cardiaque ont été réalisées par KERR et al. (1972). Les auteurs travaillent sur 9 chevaux, répartis en 3 groupes de 3 animaux, tous en bonne santé, âgés de 2 à 15 ans et pesant entre 273 et 455 kg. La figure 6 montre, après l'administration IV de xylazine, une baisse importante du débit cardiaque qui persiste pendant environ une heure ; à la dose de 1,1 $mgkg^{-1}$, cette réduction du débit cardiaque est d'environ 40 %. On peut noter, aux fortes posologies, la rapide et fugace augmentation du débit cardiaque, suivie par une chute assez rapide de celui-ci d'environ 35 % et se prolongeant plus d'une heure.

Ces différents effets cardiaques s'expliquent par une stimulation importante du système parasympathique ; cela est indirectement mis en évidence par le blocage de ces effets secondaires par l'injection préventive d'un parasympathicolytique tel que l'atropine (33).

Tous les auteurs s'accordent sur le fait que la xylazine entraîne une bradycardie chez les bovins ; celle-ci, après administration de la drogue à la posologie de 0,1 $mgkg^{-1}$ par voie IM, est de l'ordre de 30 à 40 %. Les travaux de CAMPBELL et al. (1979) montrent un changement significatif du débit cardiaque après administration, à 5 veaux mâles de 2 à 3 mois, pesant entre 80 et 100 kg, de la xylazine à raison de 0,22 $mgkg^{-1}$ par voie IM (fig. 7).

Chez le chien l'administration IV de xylazine, à raison de 4,6 $mgkg^{-1}$ entraîne un ralentissement de la fréquence cardiaque de 50 % (40). LACUATA et FLORES (1973) publient une étude très complète sur les effets secondaires de la xylazine ; les résultats en sont consignés dans le tableau 4 ; l'injection par voie IV de 0,25 $mgkg^{-1}$ de xylazine entraîne une diminution du débit cardiaque d'environ 30 % (tableau 5). Comme chez le cheval, cela s'explique par l'action parasympathomimétique de la xylazine puisque l'injection préventive d'atropine diminue cet effet.

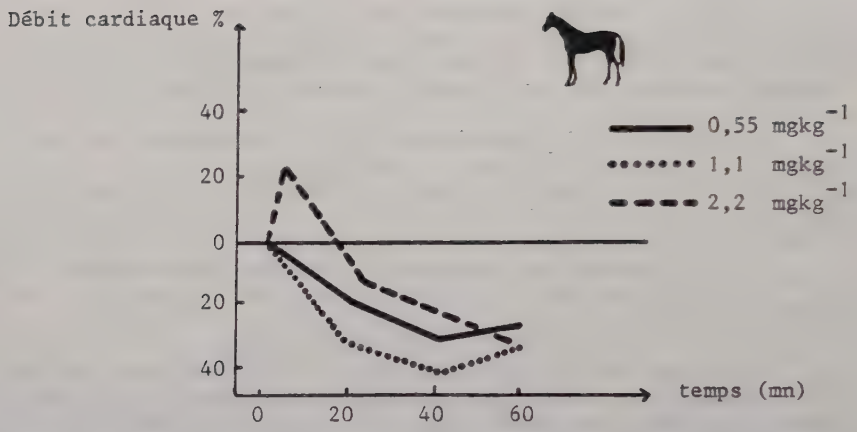


Figure 6 : Valeur du débit cardiaque chez le cheval après administration IV de xylazine ; d'après KERR et al., 1972

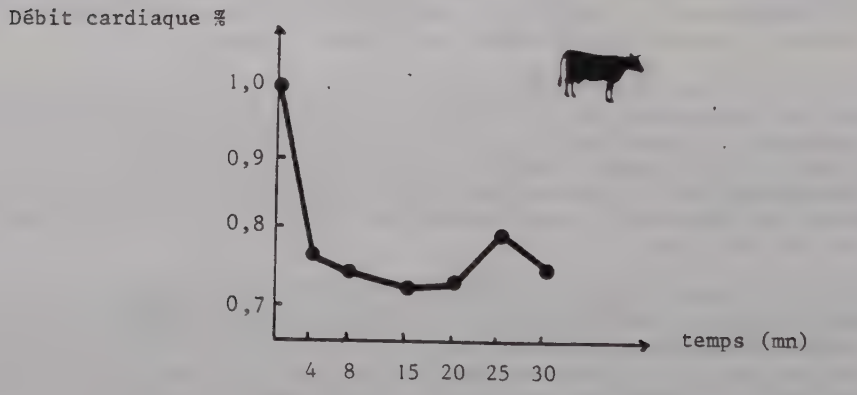


Figure 7 : Valeur du débit cardiaque chez les bovins après administration de xylazine à la posologie de 0,22 mgkg^{-1} par voie IM ; d'après CAMPBELL et al., 1979.

						Avant administration de la xylazine			5 à 10 mn après administration de la xylazine					
n°	age (mois)	poids (kg)	sexe	dose IM $mgkg^{-1}$	durée (mn)	fréq. card.	freq. resp.	temp. °C	freq. card.	%	freq. card.	%	temp. °C	%
1	24	9,5	F	5,26	90	92	28	38,7	48	47,8	24	14,3	39,2	1,29
2	12	14	M	4,28	40	84	29	39,0	44	47,6	20	31,0	39,6	1,54
3	3	9	F	5,56	120	60	52	39,5	36	40,0	32	38,4	40,0	1,26
4	5	7,5	M	5,98	80	104	46	39,8	36	65,4	28	39,2	40,0	0,50
5	4,5	12,5	M	5,60	120	160	60	38,7	88	45,0	28	53,4	39,1	1,03
6	18	6	M	5	70	100	28	38,5	38	52,0	20	28,6	38,6	0,25
7	24	7,5	F	6	70	92	30	37,9	52	43,5	24	20,0	38,4	1,32
8	8	13	M	4,6	95	96	36	38,8	44	56,6	16	55,6	39,0	0,51
9	12	8	F	3,74	30	120	28	39,0	48	60,0	20	28,6	39,2	0,51
10	30	12,5	F	4	60	86	24	38,7	36	58,0	16	33,3	38,7	0,00
11	12	11	M	4,54	80	104	32	38,4	62	40,4	24	25,0	38,7	0,78
12	4	10	F	4	45	92	48	39,0	38	58,7	28	41,7	39,3	0,76
13	24	10	M	4	60	108	32	38,8	72	33,3	16	50,0	38,9	0,25
14	30	16	F	5	180	116	36	38,9	64	44,8	12	66,6	39,0	0,25
15	9	11,5	F	3,5	40	84	36	38,6	40	52,4	28	22,2	39,1	3,89

Tableau 4 : Effets secondaires de la xylazine chez le chien (LACUATA et FLORES, 1972).

AZIZ et MARTIN (1978) observent, sur des oreillettes isolées de cobaye, une diminution de la fréquence des contractions, qui passe de 125 à 83 par minute ; des arythmies sont observées pendant une minute. Les effets de la xylazine ne sont pas antagonisés par l'atropine (10^{-2} M), ni par le propranolol (béta-bloquant 10^{-7} M) ni par la phentolamine (alpha-bloquant 10^{-7} M) ni par l'hexaméthonium (ganglioplégique, 10^{-5} M) ; la drogue agit donc directement sur le viscère.

3.2.2 Action sur les vaisseaux

Selon AZIZ et MARTIN (1978), la xylazine, de part ses propriétés sympathomimétiques, entraîne une vasoconstriction ; in vitro, ces auteurs ont montré le pouvoir contracturant de la drogue sur l'aorte de lapin (§ 3.1.3). Toutefois, il existe des variations interspécifiques de cette action qui interdisent toute généralisation. De plus, cette action varie avec le temps, la vasoconstriction pouvant être suivie par une vasodilatation.

3.2.3 Action sur la pression artérielle

La figure 8 montre les effets d'une administration IV de la drogue chez le rat ; on note une brève hypertension puis une hypotension prolongée.

Selon GORANOV et al. (1971), l'administration à 8 vaches âgées de 3 mois à 10 ans, de xylazine à des posologies comprises entre 0,05 et 0,2 $mgkg^{-1}$, entraîne une chute de la pression sanguine allant jusqu'à 8 mmHg. Cette observation est confirmée par CAMPBELL et al. (1979) chez le veau.

KERR et al. (1972) constatent qu'une injection IV de xylazine chez le cheval, provoque une hypertension initiale. Ultérieurement, comme le montre la figure 9, la pression sanguine décroît progressivement.

Chez le chien, d'après KUMAR et THURMON (1979), l'administration IM de xylazine à la dose de 0,22 $mgkg^{-1}$ n'entraîne aucun changement de la pression artérielle.

Chez le chien, KLIDE et al. (1976) observent une hypertension puis une hypotension après l'administration de 1,1 $mgkg^{-1}$ de xylazine par voie IV. Cela vient confirmer les observations de RICK et al. (tableau 5).

Chez le lapin, selon SANFORD et COLBY (1980), l'administration IM de xylazine à la dose de 5 $mgkg^{-1}$ provoque une diminution de la pression artérielle de 30 % dans les 10 premières minutes, et de 35 % après 20 minutes. Après 60 minutes, la pression artérielle est encore à 25 % au dessous de sa valeur normale (fig. 10).

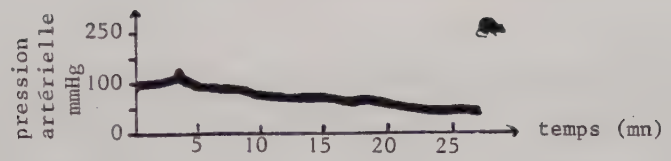


Figure 8 : Action sur la pression sanguine d'une administration IV de xylazine (0,06 mg $100g^{-1}$) chez le rat (d'après AZIZ et MARTIN, 1978).

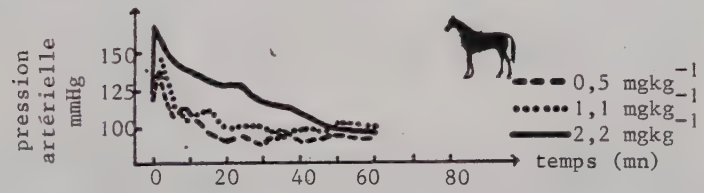


Figure 9 : Action sur la pression sanguine d'une administration IV de xylazine à des chevaux (d'après KERR et al., 1972).

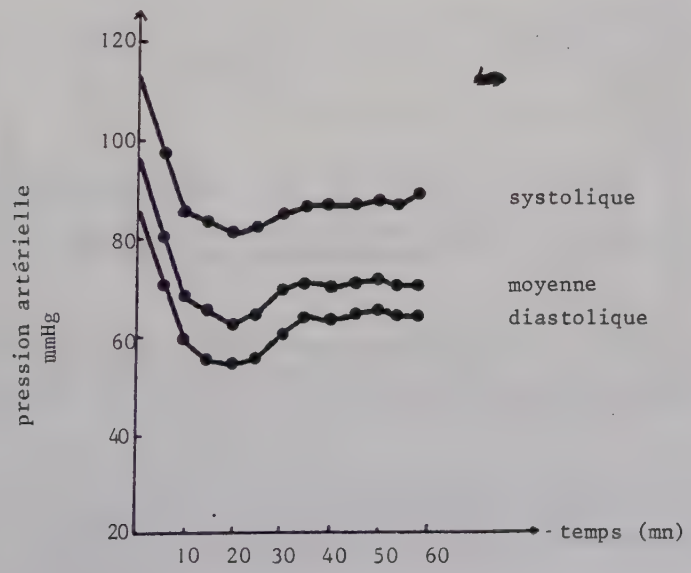


Figure 10 : Pression sanguine de Lapin après administration IM de xylazine (5 $mgkg^{-1}$) (d'après SANFORD et COLBY, 1980).

	PA (mn Hg)	1 mn après injection			40 mn après injection		
		PA	% PA	% DC	PA	% PA	% DC
1	115	120	+ 4	- 30	85	- 26	- 27
2	120	135	+ 12	- 33	95	- 21	- 24
3	130	120	- 8	- 26	85	- 25	- 24
4	130	120	- 8	-	95	- 27	-
5*	130	160	+ 23	-	100	- 23	-
6*	130	165	+ 27	+ 27	95	- 27	- 17

Tableau 5 : Variationsde la pression artérielle et du débit cardiaque chez le chien, 1 mn et 40 mn après l'injection IV de 0,25 $mgkg^{-1}$ de xylazine ; d'après RICK et al., 1974.

PA = pression artérielle
DC = débit cardiaque
% = différence en pourcentage
* = après injection d'atropine

3.3 TISSU SANGUIN

La xylazine semble peu modifier les paramètres hématologiques.

• Rat et souris

Selon MAILLARD (1973), les différentes étapes de la coagulation ne sont pas perturbées, comme le prouve l'absence de modifications du temps de coagulation. De même, le dosage de facteurs de la coagulation (thromboplastine) n'a révélé aucune anomalie.

• Bovins

On décrit une diminution transitoire du nombre des hématies et des leucocytes. Il y aurait, selon KUMAR et SINGH (1976) une neutrophilie avec lymphocytopénie. La concentration en hémoglobine chute également ainsi que l'hématocrite. Toutes ces valeurs redeviennent normales en 24 heures.

• Ovins

BOLBOL et MISK (1979) observent une chute de l'hématocrite après une injection IV à la posologie de 0,2 $mgkg^{-1}$. L'origine en serait une séquestration des hématies dans la rate et non une dilution du sang par afflux de liquide extra-cellulaire vers le compartiment sanguin.

• Chèvre

KUMAR et THURMON (1979) signalent également des modifications des paramètres sanguins : diminution du nombre d'hématies et de leucocytes (en particulier les lymphocytes) et de la concentration en hémoglobine ; le tableau 6 en précise les valeurs.

3.4 SYSTEME RESPIRATOIRE

Dans la plupart des espèces domestiques, la xylazine entraîne une diminution de la fréquence respiratoire.

• Cheval

Des expérimentations menées par FESSL (1970), sur 16 chevaux ont montré que l'administration de xylazine à la dose de 0,8 à 1 $mgkg^{-1}$ par voie IV provoque une diminution de la fréquence respiratoire de 20 à 25 %.

• Bovins

Les bovins sont très sensibles à la xylazine. Les expériences de FESSL (1970), menées sur 61 bovins, montrent qu'il suffit d'une dose de 0,1 $mgkg^{-1}$ administrée par voie IM, pour entraîner une diminution de la fréquence respiratoire de 20 à 25 %.

Délais	Témoins	+ 30 mn	+ 24 h	+ 72 h
Erytrocytes x 10^6	10,66 ± 0,55	9,41 ± 0,64	10,23 ± 0,94	11,80 ± 0,22
Leucocytes x 10^3	12,04 ± 1,61	10,50 ± 1,58	11,46 ± 1,44	11,82 ± 1,97
Hématocrites %	26,04 ± 1,02	24,48 ± 0,72	26,04 ± 1,07	25,87 ± 0,90
Hémoglobine g.100 ml^{-1}	10,12 ± 0,56	8,88 ± 0,27	9,90 ± 0,66	10,14 ± 0,82
Eosinophiles %	0,60 ± 0,40	0,40 ± 0,48	0,40 ± 0,41	0,80 ± 0,60
Basophiles %	0,40 ± 0,00	0,20 ± 0,48	0,20 ± 0,40	0,20 ± 0,40
Neutrophiles %	40,40 ± 1,60	51,00 ± 3,91	51,00 ± 4,09	42,00 ± 2,91
Lymphocytes %	55,80 ± 2,03	44,80 ± 4,26	46,00 ± 4,36	54,40 ± 2,93
Monocytes %	2,80 ± 1,16	1,80 ± 1,62	1,80 ± 0,74	2,60 ± 0,48

Tableau 6 : Modifications des paramètres sanguins après administration IM de 0,22 $mgkg^{-1}$ de xylazine, chez la chèvre (KUMAR et THURMON, 1979).

• Chèvre

La figure 11 précise que cette espèce ne fait pas exception à la règle : l'injection de xylazine entraîne une diminution significative de la fréquence respiratoire (38).

• Chien

LACUATA et FLORES (1973) décrivent une diminution de la fréquence respiratoire de 30 à 50 % après administration IV de 4 à 5,5 $mgkg^{-1}$ de xylazine (tableau 4).

• Lapin

SANFORD et COLBY (1980) mettent en évidence une baisse de la fréquence respiratoire de plus de 50 %, après une injection IM de xylazine à raison de 5 $mgkg^{-1}$.

3.5 TUBE DIGESTIF

3.5.1 Glandes salivaires

Chez la plupart des espèces, la xylazine, administrée aux doses usuelles, entraîne une hypersalivation. C'est la raison pour laquelle certains auteurs recommandent de maintenir la tête d'un animal anesthésié avec la xylazine en position basse pour éviter les risques de fausse déglutition. Mais MAILLARD (1973) estime que la persistance du réflexe laryngé empêche les troubles de la déglutition.

3.5.2 Estomac

• Bovins

La xylazine a une action très marquée sur la motricité des pré-estomacs des bovins. Après une injection IV de xylazine, les contractions du réseau et du rumen sont immédiatement bloquées ; la voie IM bloque également les contractions mais d'une manière plus progressive (TOUTAIN, communication personnelle). Cette atonie du rumen est à l'origine des météorisations parfois observées.

• Ovins

L'administration de xylazine, à la dose de 0,2 $mgkg^{-1}$ et par voie IM, entraîne des modifications de la motricité du rumen, mais n'aboutit pas à l'arrêt complet des mouvements des pré-estomacs ; il y a une baisse du nombre des contractions de 40 % environ (58). En revanche, à la dose de 1 $mgkg^{-1}$ par voie IV, la motricité rumino-réticulaire est complètement inhibée pendant 10 à 20 minutes (TOUTAIN, communication personnelle).

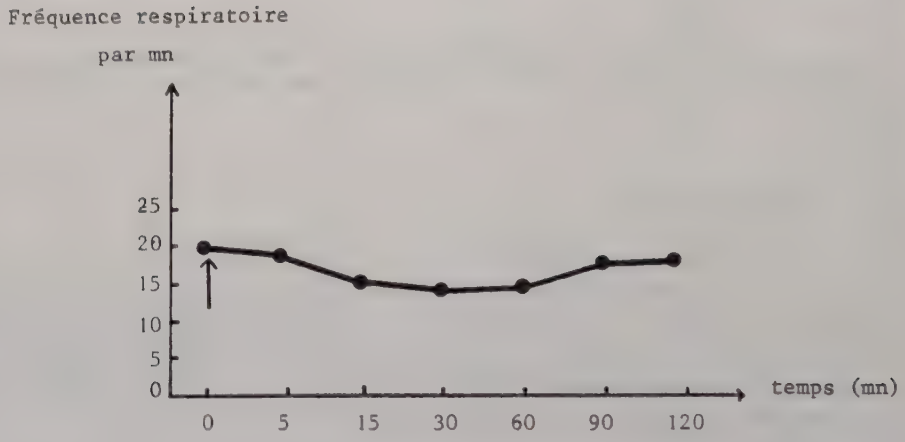


Figure 11 : Diminution de la fréquence respiratoire après injection de xylazine (0,22 mg/kg^{-1}, IM) chez la chèvre (KUMAR et THURMON, 1979).

3.5.3 Intestins

La xylazine est responsable, chez les ruminants, de l'apparition de diarrhées, dont le mécanisme n'est pas expliqué ; elles seraient dues à la chute du tonus des organes digestifs et non à un effet laxatif propre à la drogue.

3.6 L'UTERUS

• Bovins

Sur la base de données obtenues in vitro et in vivo, la xylazine possède des propriétés ocytociques.

- In vitro : La xylazine augmente le rythme des contractions et le tonus du muscle utérin des bovins ; toutefois, cette action est moins nette que celle provoquée par l'ocytocine (45). De plus, l'utérus est plus sensible à l'action de la drogue au cours des périodes d'oestrus et de gestation ; cela suggère l'intervention de l'équilibre oestrogène-progestérone sur les effets ocytociques de la xylazine.

- In vivo : La xylazine peut entraîner des avortements si elle est administrée à la dose de 0,3 $mgkg^{-1}$ au cours des huitième et neuvième mois de gestation. Avant le huitième mois, l'administration de la xylazine est sans effet (45).

• Chien

MAILLARD (1973) observe un effet ocytocique chez une chienne proche du terme ; l'administration de xylazine, à la dose de 2 $mgkg^{-1}$ entraîne l'expulsion d'un chiot, 20 minutes après l'injection.

• Lapin

Selon MORE (communication personnelle), l'injection de xylazine dans l'utérus d'une lapine provoque d'importantes contractions de cet organe. La xylazine aurait donc une action ocytocique lorsqu'elle est administrée par voie locale.

3.7 REIN

THURMON et al. (1978) ont montré chez 10 vaches, recevant 0,22 et 0,44 $mgkg^{-1}$ par voie IM, l'effet diurétique de la xylazine : le volume des urines est multiplié par 8. Il s'accompagne d'une diminution du pH urinaire et d'une glucosurie.

Pour la glucosurie, la figure 12 montre qu'elle apparait 15 à 30 minutes après l'injection et la concentration est maximale 2 heures après.

Quant au pH urinaire, il diminue pendant l'heure qui suit l'injection. Les valeurs minimales observées dépendent de la dose reçue : 6,8 pour 0,44 $mgkg^{-1}$ (64). Ultérieurement, le pH remonte jusqu'à retrouver sa valeur initiale, après environ 2 heures. Cette acidification des urines peut s'expliquer chez les bovins par l'augmentation du volume des urines, dont le pH a alors tendance à se rapprocher de celui du plasma.

3.8 ACTION SUR LA THERMOREGULATION

• Bovins

Selon HOPKINS (1972), l'administration de 0,1 à 0,3 $mgkg^{-1}$ de xylazine par voie IM à 250 bovins entraîne une hyperthermie de 0,3 à 2°C. Chez le veau, YOUNG (1979) fait les mêmes observations après avoir administré 0,2 $mgkg^{-1}$ de xylazine (fig. 13).

• Chiens

LACUATA et FLORES (1973), notent une augmentation de la température centrale de 0,2 à 1°C après l'injection, par voie IV, de 4 à 5,5 $mgkg^{-1}$ de xylazine (tableau 4).

3.9 ACTIONS METABOLIQUES

3.9.1 La glycémie

L'injection de xylazine est suivie d'une forte hyperglycémie qui selon SYMOND et MALLINSON (1978) peut être chiffrée à 200 % de sa valeur initiale. Elle serait due à une augmentation de la production de glucose hépatique et à une réduction des concentrations plasmatiques en insuline. En fait, le mécanisme d'action est mal connu et plusieurs hypothèses sont envisagées :

- effet direct sur la glycogénolyse et la néoglucogénèse hépatique,
- inhibition de la synthèse d'insuline,
- inhibition de la sécrétion pancréatique d'insuline.

Selon EICHNER et al. (1979), la glycémie augmente de 65 mg 100 ml^{-1} à 305 mg 100 ml^{-1} en 3 heures, pour ne redevenir normale qu'après 24 heures ; quant à la concentration en insuline, elle diminue dans le même temps de 23 à 5,8 Uml^{-1} (fig. 14).

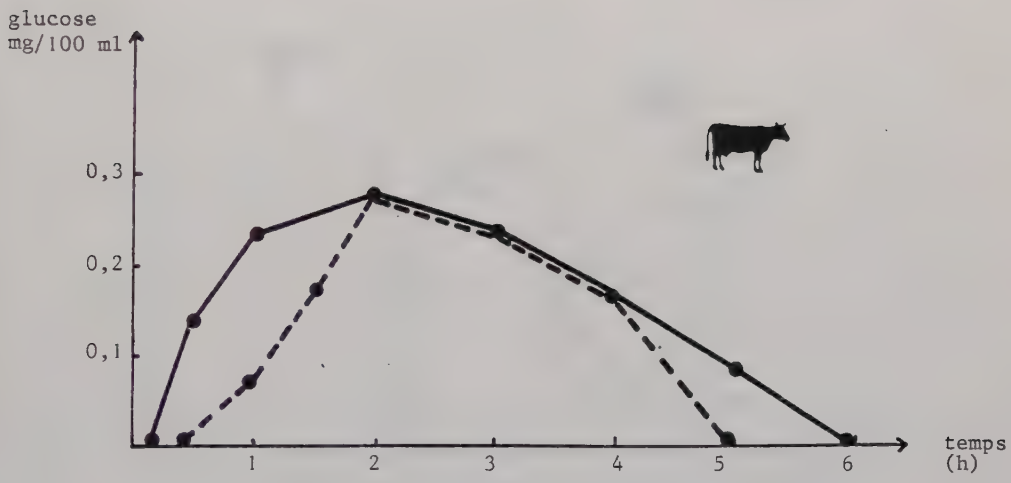


Figure 12 : Variation de la concentration en glucose des urines après l'administration IM de xylazine, chez des Vaches aux posologies de 0,22 $mgkg^{-1}$ (▬ ▬) et 0,44 $mgkg^{-1}$ (▬▬), d'après THURMON et al.

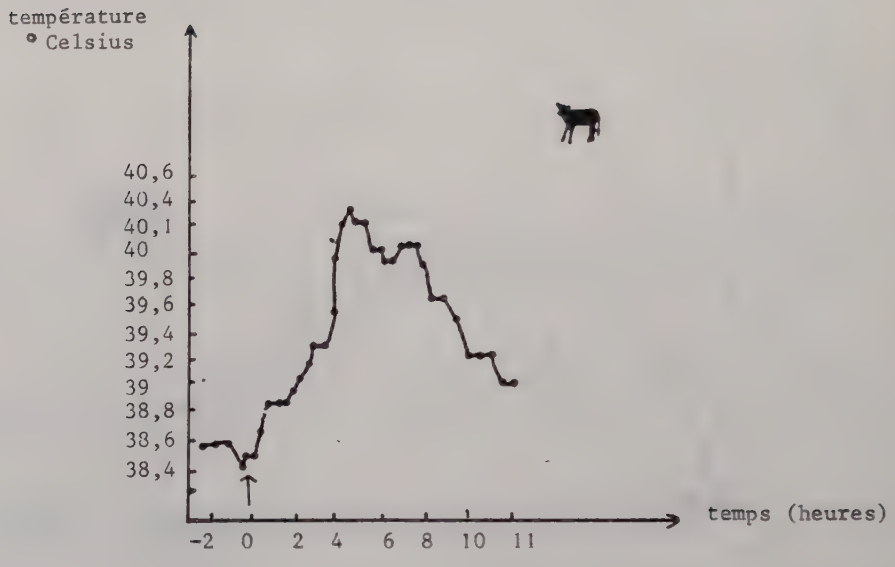


Figure 13 : Evolution de la température chez des veaux ayant reçus 0,2 $mgkg^{-1}$ de xylazine par voie IM (d'après YOUNG, 1979).

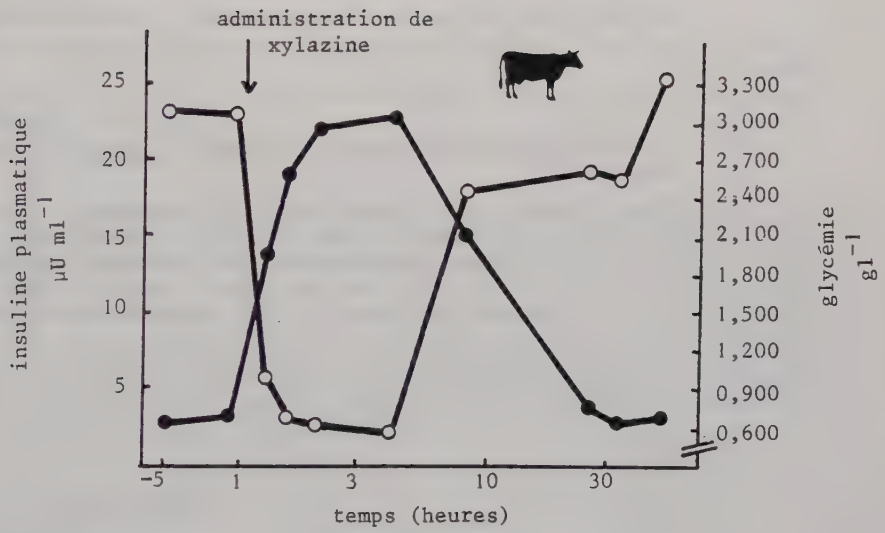


Figure 14 : Evolution de la glycémie (●——●) et de la concentration en insuline plasmatique (○——○) après administration de 0,2 mgkg^{-1} de xylazine, chez le boeuf (EICHNER et al., 1979).

3.9.2 Modifications biochimiques

• Protéines

Selon BOTHELHO (1977), l'administration de 0,1 $mgkg^{-1}$ de xylazine à des bovins, entraîne une diminution significative du taux des protéines sériques, pendant l'heure qui suit l'injection. Cela pourrait être mis sur le compte de l'hémodilution qui suit l'administration de xylazine, mais, pour l'auteur, elle serait attribuable à des changements du taux des gammaglobulines.

• Sodium

Chez des chèvres, on note une chute de la concentration plasmatique en sodium, après l'administration IM de xylazine à raison de 0,22 $mgkg^{-1}$ (38).

3.9.3 Modification des tensions en oxygène et dioxyde de carbone, et du pH

Chez le cheval et le chien, plusieurs auteurs (Mac CASHIN et al., 1975 ; MUIR et al., 1979 a et b ; KLIDE et al., 1975) ne notent aucun changement significatif des tensions artérielles et veineuses en oxygène et en dioxyde de carbone ni du pH. En revanche, chez la chèvre, KUMAR et THURMON (1979) mettent en évidence une élévation significative des valeurs de ces paramètres.

Chapitre IV : TOXICOLOGIE - TERATOGENESE - CARCINOGENESE

Les données bibliographiques sont peu nombreuses, aussi nous bornerons nous, dans ce court chapitre, à préciser la DL 50 et les signes cliniques lors d'intoxications aiguë et chronique.

4.1 TOXICOLOGIE

4.1.1 La dose létale 50 (DL 50)

Seuls les rongeurs de laboratoire ont fait l'objet de travaux expérimentaux à ce sujet.

- Souris et rat

Par les voies IV, SC et orale, la DL 50 est respectivement égale à 43, 121 et 240 $mgkg^{-1}$, chez la souris. Chez le rat, seule la voie orale a été expérimentée : la DL 50 est égale à 130 $mgkg^{-1}$.

- Autres espèces

Malgré le manque de données expérimentales, les observations concernant la toxicité aiguë suggèrent une DL 50 proportionnellement beaucoup plus faible que chez les rongeurs : de l'ordre de 3 à 15 $mgkg^{-1}$ pour les bovins, et environ 20 $mgkg^{-1}$ chez le chat.

4.1.2 Toxicité aiguë

- Bovins

Selon BOLLWHAN et al. (1970), la perfusion de 30 ml de xylazine, en solution à 2 % soit 14,3 $mgkg^{-1}$ entraîne la mort d'un veau de 42 kg en moins d'une heure ; les auteurs observent une diminution progressive de l'intensité des battements et de la fréquence cardiaque, et de la fréquence respiratoire.

Chez un veau Zébu de 48 kg, l'injection rapide de 7,2 ml de xylazine à 2 % soit 3 $mgkg^{-1}$, a entraîné la chute du veau en 30 secondes ; l'animal resta en décubitus pendant 10 heures, au cours desquelles la baisse de la fréquence cardiaque est de 50 % et celle de la fréquence respiratoire de 20 %. Après 24 heures, le veau ne montrait plus de séquelle de l'intoxication.

D'autres essais sur la toxicité de la xylazine, conduits en Allemagne et en Australie par HOPKINS (1972) sur 310 bovins adultes montrent que la dose létale minimale est égale à 3 fois la plus forte dose de

xylazine recommandée pour une anesthésie (0,3 $mgkg^{-1}$). Mais ce même auteur a injecté jusqu'à 1,6 $mgkg^{-1}$ de xylazine sans observer de mortalité ni même d'intoxication ; cependant, les animaux recevant de telles doses sont de tempérament nerveux et semblent plus résistants aux effets de la xylazine.

• Chat

Le chat résiste à des doses élevées de xylazine ; selon MIKKELSEN (1971), la dose létale par voie IV est supérieure à 30 $mgkg^{-1}$.

• Autres espèces

Malgré l'absence d'information concernant la toxicité aiguë de la xylazine, nous avons vu les effets dépressifs de cette drogue sur les systèmes circulatoires et respiratoires (§ 122 et 124). C'est la raison pour laquelle BECKER et al. (1978) considèrent que l'anesthésie à la xylazine doit être réservée à des animaux sains sur les plans cardiaque et respiratoire .

4.1.3 Toxicité chronique

• Bovins

L'injection à plusieurs reprises en 8 jours de 0,3 $mgkg^{-1}$ de xylazine par voie IM, à un jeune taureau et une vache, n'a aucune conséquence clinique (9). En revanche, les conséquences hématologiques ne sont pas négligeables et portent essentiellement sur une diminution du nombre des leucocytes (neutrophiles surtout) ; cependant, en pourcentage on observe une lymphocytose (tableau 7).

• Chiens

Des études de toxicité chronique ont été menées par STEPHENSON et al. (1978) ; durant une période de 2 ans, 70 chiens âgés de 4 à 7 ans, ont été anesthésiés avec une association de xylazine (2 $mgkg^{-1}$) et de kétamine (5,5 $mgkg^{-1}$), administrée par voie IM.

Une cinquantaine d'injections de xylazine ne modifie pas le temps d'induction de l'anesthésie : les animaux atteignent le stade anesthésique recherché en une dizaine de minutes ; le réveil complet est obtenu en 1 à 2 heures. Les normes sanguines, mesurées toutes les huit semaines, restent inchangées, exception faite de la phosphatase alcaline et de la glycémie dont les valeurs deviennent supérieures à la normale.

Les auteurs signalent l'apparition, chez 4 chiens, de convulsions, d'une durée de quelques secondes ressemblant à des crises épileptiques. Mais ces convulsions doivent être mises sur le compte de la kétamine.

		Hb $g l^{-1}$	Erythrocytes 10^6	Leucocytes	Neutrophiles %	Eosinophiles %	Basophiles %	Monocytes %	Lymphocytes %
TAUREAU de 195 kg	avant traitement	4,8	2,7	12700	22	-	-	1	77
	6è jour après injection	3,2	1,5	4200	16	2	2	4	76
	9è jour après injection	4,5	2,4	9700	19	-	-	-	81
	11è jour après injection	5,0	2,6	9700	12	2	-	-	86
VACHE de 464 kg	avant xylazine	10,0	5,8	10400	47	6	-	1	46
	6è jour après injection	8,0	4,6	6900	36	12	1	8	43
	9è jour après injection	10,6	5,6	6000	35	8	1	2	54
	11è jour après injection	9,0	4,9	6100	32	4	1	4	59

Tableau 7 : Résultats des examens hématologiques après injection de 0,3 $mgkg^{-1}$ de xylazine par voie IM pendant 8 jours (d'après BOLLWAHN et al., 1970).

4.2 TERATOGENESE - CARCINOGENESE

4.2.1 Tératogénèse

Définition : une substance est dite tératogène lorsqu'elle provoque des malformations de l'embryon ou du foetus.

Il n'a pas été constaté chez les carnivores, d'effet tératogéne (42) ; la gestation n'est donc pas une contre-indication à l'emploi de la xylazine, mis à part les risques d'avortements (§ 3.6).

4.2.2 Carcinogénèse

Définition : une substance est carcinogène lorsqu'elle provoque le développement d'un cancer. Aucune publication ne nous renseigne sur les effets carcinogènes de la xylazine.

Chapitre V : THERAPEUTIQUE

La connaissance de la pharmacocinétique, des propriétés pharmacologiques et de la toxicité de la xylazine nous permet de comprendre les conditions de son utilisation. Une fois connues les principales indications de la xylazine, nous préciserons les médicaments pour lesquels l'association avec cette drogue est conseillée ou déconseillée ; cela nous amènera à étudier les précautions à prendre lors de son emploi.

5.1 INDICATIONS

5.1.1 Cheval

La xylazine peut être utilisée seule, ou bien associée à un anesthésique local ou encore utilisée comme préanesthésique.

5.1.1.1 Xylazine seule

La xylazine peut être administrée seule pour des interventions chirurgicales mineures ou pour la réalisation d'examens cliniques douloureux ou délicats et demandant le plus grand calme de la part de l'animal. TRONICKE et VOCKE (1970) recommandent l'administration IV, à la posologie de 0,8 à 1 $mgkg^{-1}$ de xylazine dans de nombreux cas :

- traitement des plaies et de lésions mycosiques ou eczémateuses
- traitements dentaires
- renouvellement de pansements
- sondages naso-oesophagiens
- ferrages
- laryngoscopies
- examens gynécologiques et obstétricaux
- examens radiologiques
- irrigations du canal lacrymal
- juments refusant d'allaiter leur poulain ou de se laisser traire
- traitements d'otite externe
- prises d'échantillons d'urine
- examens des testicules
- coliques d'étiologie inconnue

En revanche, les auteurs déconseillent l'emploi de la xylazine pour le transport des chevaux, en raison de la perturbation de la coordination des mouvements des jambes qui s'en suit.

5.1.1.2 Xylazine associée à un anesthésique local

L'association de la xylazine à un anesthésique local permet, selon TRONICKE et VOCKE (1970), de réaliser des opérations délicates telles que castrations, myotomies, ténotomies, opérations plastiques du vagin, accouchements et réduction de prolapsus du vagin.

EHMKE et BOHM (1971) associent la xylazine à un anesthésique local administré par voie épidurale. Ils réalisent ainsi des vestibuloplasties, des réductions de hernie périnéale et des caudectomies.

En résumé, la xylazine administrée seule ou associée à un anesthésique local permet de réaliser de nombreuses interventions courantes. Cependant, ses effets sont parfois insuffisants ; l'association de la xylazine avec d'autres anesthésiques s'avère alors indispensable.

5.1.1.3 Xylazine associée à un anesthésique général

- Le polamivet : Le polamivet a été associé dans 27 cas à la xylazine et injecté simultanément par voie IV. Pour un cheval adulte de tempérament vif (550 à 600 kg), la dose est de 10 ml de polamivet et de 10 ml de xylazine en solution à 10 %. La sédation est toujours suffisante et l'effet analgésique nettement supérieure (65).

- L'hydrate de chloral : La xylazine, à raison de 0,9 $mgkg^{-1}$, a été associée à l'hydrate de chloral, en solution à 10 % et à la dose de 0,1 gkg^{-1} dans 15 cas :

5 névrectomies
2 cryptorchidies
2 castrations
2 hernies ombilicales
2 excisions de chéloïdes superficiels
2 cancers du sabot

Il n'y a pas d'abolition des réflexes mais la narcose est suffisemment profonde pour opérer sans anesthésie locale. De plus, le réveil est rapide (65).

- Le thiogénal : TRONICKE et VOCKE (1970) injectent une dizaine de minutes après "une dose de xylazine", 4 g de thiogénal en solution à 20 %. Le cheval se couche en une trentaine de secondes. Il serait d'ailleurs imprudent, selon les auteurs, de pratiquer des interventions debout. L'anesthésie est brève, incomplète et les réflexes ne sont pas abolis. On n'observe pas de convulsions.

- Thiogénal et glycérinate de gaïacol : L'injection à des chevaux de 25 ml de xylazine à 2 %, de 60 g de glycérinate de gaïacol et de 4 à 8 g de thiogénal in toto permet d'obtenir une anesthésie profonde et l'abolition des réflexes.

- Thiamylal sodique ou halothane : Selon Mac CASHIN et GABEL (1975), la xylazine administrée par voie IM, à raison de 2 $mgkg^{-1}$ est un préanesthésique efficace pour la narcose au thiamylal sodique ou à l'halothane. On observe les effets habituels de la xylazine sur les fonctions circulatoire et respiratoire, mais sans effet indésirable sérieux. Les premiers signes de l'anesthésie apparaissent après 5 minutes et l'effet est maximal en 15 à 20 minutes.

- Morphine et acétyl-promazine : MUIR et al. (1979 b) utilisant la xylazine et la morphine par voie IV aux doses de 0,66 $mgkg^{-1}$, constatent une amélioration de l'analgésie, testée par des décharges électriques. Par contre avec l'acétyl-promazine, ces mêmes auteurs constatent des effets identiques par rapport à ceux observés lorsque chaque drogue est administrée seule.

5.1.2 Bovins

La xylazine, par son action à la fois sédative, analgésique et myorelaxante est fréquemment utilisée chez les bovins. Elle est le plus souvent associée à un anesthésique local et parfois à la kétamine.

5.1.2.1 Xylazine seule ou associée à un anesthésique local

CHRISTL et KLEINLE (1970) utilisent les propriétés spasmosédatives de la xylazine pour traiter les obstructions oesophagiennes. Ces auteurs ont ainsi traité 18 cas et considèrent que la forte décontraction de la musculature oesophagienne facilite considérablement l'extraction du corps étranger. HERAK et al. (1972) administrent avec succès la xylazine, à raison de 0,5 ml de la solution à 2 % pour 100 kg, pour pratiquer des césariennes et des opérations obstétricales telles que des prolapsus du vagin, des amputations du col et des extractions forcées. Ces auteurs ne notent aucun effet indésirable. Cependant, selon HANSEN (1979), la xylazine peut être utilisée pour des césariennes mais à des posologies plus fortes (0,4 $mgkg^{-1}$) et doit être souvent associée à un anesthésique local. De même l'amputation d'onglon est une indication de la xylazine, si elle est associée à un anesthésique local. GORANOV et al. (1971) recommandent la xylazine associée à l'anesthésie locale, pour les résections intestinales et la chirurgie du prépuce. La castration des taureaux est possible mais à des posologies de 0,5 $mgkg^{-1}$ (55).

5.1.2.2 Xylazine et kétamine

La xylazine est un mauvais analgésique de la peau et des extrémités, raison pour laquelle, en chirurgie du pied, KUMAR et SINGH (1979) recommandent de l'associer à la kétamine, aux doses respectives de 0,22 $mgkg^{-1}$; l'anesthésie chirurgicale se maintient pendant 40 à 55 minutes.

5.1.3 Ovins

Selon STRAUB (1971), l'utilisation de la xylazine est indiquée pour diverses interventions chirurgicales. Dans le cas de césariennes, l'auteur recommande une grande prudence, certains agneaux étant morts après l'intervention.

5.1.4 Caprins

5.1.4.1 Xylazine seule

L'association d'une analgésie épidurale (lignocaïne à 2 %) et de xylazine est indiquée pour pratiquer des laparotomies (47). La myorésolution et l'analgésie sont excellentes et la manipulation des viscères est moins choquante. En revanche, l'analgésie est insuffisante pour réaliser des castrations (32).

5.1.4.2 Xylazine et kétamine

L'association de la xylazine et de la kétamine rend possible des laparotomies, les ruminotomies et les entérotomies (37). Les posologies recommandées sont respectivement de 0,22 et 11 $mgkg^{-1}$.

5.1.5 Carnivores

5.1.5.1 Xylazine seule

Selon MAILLARD (1973), la xylazine est indiquée pour :

- la tranquillisation d'animaux rétifs : enlèvements de pansements, de plâtres, réalisation de soins locaux, radiographies, radioscopies avec repas baryté (la conservation du réflexe laryngé ne provoque pas de troubles de la déglutition) ;
- la réalisation de sutures cutanées ;
- la réduction de luxations récentes de la hanche : les manoeuvres de réduction sont rendues très aisées par la bonne myorésolution et l'analgésie est suffisante.

Selon NAVARRO et FRIEDMAN (1975), l'injection IM de xylazine à la posologie de 1 à 2 $mgkg^{-1}$, permet de pratiquer des opérations césariennes sur des chiennes. L'association avec un anesthésique local est cependant nécessaire pour compléter l'analgésie. Les chiots subissent sans dommages l'anesthésie.

5.1.5.2 Potentialisation de la xylazine par les neuroleptiques

L'association de neuroleptiques (dropéridol, lévomépromazine, chlorpromazine) et de la xylazine n'améliore pas sensiblement les propriétés anesthésiques de cette dernière (40).

5.1.5.3 La xylazine comme pré-anesthésique

• Prémédication des barbituriques

- Thiopental sodique (Nesdonal ND) : L'utilisation de la xylazine comme prémédication du thiopental sodique permet de réduire de 50 % la dose de ce dernier tout en obtenant une meilleure myorésolution et une bonne analgésie. La toxicité de l'anesthésie est donc diminuée (42). Il est possible de pratiquer des interventions majeures telles que osteosynthèses, exérèses de tête fémorale, coupes d'oreille, ablations de carnassière, hernies ombilicales.

- Pentobarbital sodique (Nembutal ND) : L'association de la xylazine avec le pentobarbital est délicate dans la mesure ou rien ne permet de prévoir la posologie nécéssaire en barbiturique ; cependant, la potentialisation de la xylazine par les barbituriques est importante puisque le réflexe cornéen disparait à des posologies de 3,5 à 7,1 $mgkg^{-1}$ au lieu de 22 $mgkg^{-1}$, la dose usuelle de Nembutal. L'association est intéressante dans la mesure où elle est réalisée avec une économie de barbiturique et donc un risque d'intoxication beaucoup plus faible. Des ovariectomies de convenance, épulis, fibromes vaginaux, coupe d'oreille, amputation, exérèse de tête fémorale, ont été pratiquées. La prolongation de l'anesthésie est souvent nécessaire mais l'injection de faibles doses suffit.

• Prémédication des anesthésies gazeuses

- Méthoxyflurane (Penthrane ND) : Bon analgésique, le méthoxyflurane diffuse lentement à travers les alvéoles pulmonaires ; cela explique la longueur de l'induction de l'anesthésie mais aussi la longue rémanence. La xylazine, du fait de la persistance du réflexe laryngé, ne permet pas l'intubation, aussi l'induction de la narcose nécessite-t-elle l'emploi du Nesdonal. Cette association permet de réaliser des interventions majeures : exérèses de tête fémorale, réduction de luxation congénitale des rotules.

- Halothane (Fluothane ND) : L'halothane diffuse très rapidement dans les alvéoles pulmonaires, d'où l'induction rapide de la narcose, mais aussi la rémanence courte. Il provoque une bonne myorésolution d'où la facilité avec laquelle se réalisent les ostéosynthèses ; MAILLARD (1973) utilise également cette association pour pratiquer une entérectomie.

• Prémédication de la kétamine

La kétamine est un bon analgésique de la peau et des extrémités ; en revanche, de nombreux auteurs signalent son action contracturante sur les muscles, d'où l'intérêt d'une association xylazine-kétamine, ces deux drogues ayant des propriétés complémentaires. L'anesthésie obtenue est courte (30 à 40 minutes) mais peut être prolongée longtemps (3 heures) par des injections réitérées du mélange (26).

- Chez le chien : L'association xylazine-kétamine permet de réaliser, aux posologies respectives de 2 et 12 $mgkg^{-1}$ de nombreuses interventions chirurgicales :

ablation de tumeurs
otectomie
ovariectomie
hystérotomie
réduction de hernie
amputation
ostéosynthèse

Cette association est donc très utile en chirurgie, même s'il est difficile, voire impossible pour certains individus, d'obtenir la narcose (42). En définitive, la seule contre-indication de cette association concerne les interventions chirurgicales sur l'oeil, du fait de la persistance du réflexe cornéen et des déformations de la cornée.

- Chez le chat : Selon MAILLARD (1973), la xylazine potentialise nettement l'action de la kétamine en diminuant sa dose efficace, en augmentant sa durée d'action et en améliorant l'analgésie et la myorésolution. De nombreuses interventions telles que :

ablation de tumeurs mammaires
ostéosynthèses
réductions de hernies
cerclage de maxillaires
hystérectomies

sont effectuées dans de bonnes conditions. Les observations de MAILLARD confirment celles d'OEPPERT (1973) qui, induisant la narcose avec un mélange de xylazine et de kétamine aux doses respectives de 2 et 10 $mgkg^{-1}$, réalise des ostéosynthèses.

5.2 ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONSEILLEES

La xylazine est souvent utilisée en association avec d'autres anesthésiques, mais elle peut également être associée à des substances médicamenteuses qui vont réduire ses effets indésirables.

5.2.1 Sulfate d'atropine

La xylazine stimule le système nerveux parasympathique d'où l'intérêt d'une prémédication par l'atropine (parasympathicolytique).

• Chiens et chats

Selon RICK et al. (1974), le sulfate d'atropine, administré une quinzaine de minutes avant la xylazine à raison de 0,25 $mgkg^{-1}$ par voie IV, prévient la chute soudaine du débit cardiaque. En revanche, KLIDE et

al. (1975), estiment que l'injection de 0,02 $mgkg^{-1}$ d'atropine par voie IV ne change pas les effets de la xylazine sur la fonction cardiaque ; mais ces auteurs utilisent une dose beaucoup trop faible, aussi leur conclusion ne peut elle être prise en considération.

• Chèvre

KUMAR et THURMON (1979) utilisent le sulfate d'atropine pour prévenir la chute de la fréquence cardiaque. Cette substance bloque les récepteurs muscariniques, et compense donc le renforcement du système parasympathique.

5.2.2 Doxapram

Les travaux menés par DENDI (1979 b) montrent que l'administration IV de doxapram, à la dose de 1 $mgkg^{-1}$, à des chiens ayant reçu 15 minutes plut tôt 3 $mgkg^{-1}$ de xylazine par voie sous cutanée provoque immédiatement la restauration des fréquences cardiaque et respiratoire, et un réveil rapide.

5.2.3 Combelen (promazine)

Selon DENDI (1979 a) le combelen peut être utilisé chez le chien avec la xylazine pour combattre l'effet émétique de celle-ci ; l'injection de 2 $mgkg^{-1}$ de combelen puis 30 minutes plus tard, l'injection de xylazine à raison de 3 $mgkg^{-1}$ sont suivies de vomissements dans 20 % des cas, 4 à 8 minutes après. L'administration de xylazine seule par voie SC entraîne un effet émétique dans 85 % des cas.

5.3 PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les principaux effets secondaires de la xylazine aux doses recommandées sont :

- une diminution significative du débit et de la fréquence cardiaque
- une action dépressive sur le myocarde
- une hypotension prolongée
- une diminution de la fréquence respiratoire

Pour toutes ces raisons, de nombreux auteurs déconseillent l'emploi de la xylazine chez des animaux atteints de troubles circulatoire ou respiratoire. De plus BOLBOL et MISK (1979) chez le mouton, KUMAR et THURMON (1979) chez la chèvre, notent une chute importante du nombre des hématies, de l'hématocrite et de la concentration en hémoglobine du sang

(§ 3.3 et tableau 7). Il est donc déconseillé d'administrer de la xylazine à des animaux chez lesquels l'approvisionnement cellulaire en oxygène se réalise mal, que ce soit à la suite d'une hémorragie, d'une déshydratation ou bien d'une diminution du débit cardiaque. Chez le chien et le chat, il faut éviter de provoquer un état de pseudo-narcose ; c'est un accident fréquent chez des animaux en mauvaise santé ; pour cela, la posologie doit être réduite à 1 $mgkg^{-1}$ (42).

En résumé, la xylazine est un anesthésique peu dangereux, efficace et son association avec les anesthésiques généraux (barbituriques, anesthésiques gazeux) diminue les risques d'intoxication.

Chapitre VI : LEGISLATION

La xylazine est inscrite au tableau C des substances vénéneuses. Elle est donc soumise à la réglementation concernant la commercialisation, la vente et l'étiquetage des substances inscrites à ce tableau.

Le délai d'attente, fixé par la pharmacopée française pour les espèces d'animaux de boucherie, est de 48 heures ; ce délai est donc en rapport avec le temps de demi-vie d'élimination. Par contre, aux USA, la législation est beaucoup plus sévère puisque la xylazine ne peut en aucun cas être administrée à des animaux destinés à la consommation.

Pour conclure la première partie de notre thèse, nous présentons le tableau 8 qui réalise une synthèse entre les considérations théoriques et pratiques. Théoriques car nous pouvons vérifier tout ce que nous avons dit sur la sensibilité des différentes espèces et la biodisponibilité de la xylazine ; pratiques car ce tableau nous indique les posologies recommandées par de nombreux auteurs, en fonction de l'espèce et de la voie d'administration.

	Posologies $mgkg^{-1}$	
	Voie IV	Voie IM
Cheval	0,5 - 1	1 - 2
Bovin	0,03 - 0,1	0,1 - 0,3
Ovin	1	2
Caprin	1	2
Porc	1,5	3
Chien	1,5	2,5
Chat	1	2
Lapin	—	5
Espèces sauvages	—	1 à 5
Oiseaux	—	5 à 10

Tableau 8 : Posologie de la xylazine en fonction de l'espèce et de la voie d'administration

Seconde partie : PHARMACOCINETIQUE DE LA XYLAZINE - DONNEES PERSONNELLES

Chapitre I : MATERIEL et METHODE

1.1 ANIMAUX

Les expérimentations portent sur 4 chevaux, 4 bovins, 6 moutons et 6 chiens. Le tableau 9 en résume les caractéristiques.

1.2 PRELEVEMENTS

La xylazine est administrée par voie IV dans la veine jugulaire droite pour les chevaux, ovins et bovins et dans la veine céphalique pour les chiens. Les injections IM sont réalisées dans les muscles de l'encolure chez les chevaux et les bovins et dans les muscles des lombes chez les ovins et chiens. Les doses identiques par voie IV et IM sont indiquées au tableau 9.

Un cathéter est placé dans la veine jugulaire gauche des animaux 2 heures avant l'injection ; pour le chien, ce cathéter rempli d'une solution saline héparinée, est implanté chirurgicalement, sous anesthésie générale, une semaine avant l'expérimentation.

Les prélèvements sanguins sont placés dans des tubes héparinés. Le même protocole expérimental est suivi pour les quatre espèces et pour les deux voies d'administration, à savoir une prise de sang de contrôle et des prélèvements à 1, 2, 4, 8, 16, 30, 60 et 120 minutes après l'injection de la drogue. Après chaque prélèvement, le cathéter est rincé avec la solution héparinée. Puis les prélèvements sont centrifugés et les plasmas sont congelés à -20°C jusqu'au dosage. Chez le mouton, les urines sont collectées toutes les dix minutes, après l'administration IV.

1.3 DOSAGE DE LA XYLAZINE DANS LE PLASMA

Nous avons utilisé, pour le dosage de la xylazine, une technique récemment mise au point à l'INRA (2) : la chromatographie liquide à haute pression (H.P.L.C.).

Le principe de toute chromatographie repose sur l'affinité différente de la substance à doser pour deux phases : l'une est dite stationnaire et l'autre mobile. Dans le cas particulier de la HPLC, la phase mobile est un liquide injecté sous forte pression.

	Animaux (nombre)	Poids (kg)	Régime	Dose ($mgkg^{-1}$)
CHEVAL	4	415-550	granulés 7 kg $jour^{-1}$. Paille et eau ad libitum	0,6
BOVIN	4	240-440	Foin et eau ad libitum	0,2
OVIN	6	42-65	Foin et eau ad libitum	1,0
CHIEN	4	14-24	Viande ad libitum	1,4

Tableau 9 : Doses et conditions expérimentales.

1.3.1 Technique

1.3.1.1 Appareillage

Il consiste en :
- un réservoir contenant la phase mobile ;
- une pompe permettant d'obtenir de très hautes pressions et un débit constant (modèle 6000 A Waters Assoc., Milford, Mass, USA) ;
- un cylindre métallique résistant à de très fortes pressions et contenant la phase stationnaire ;
- un spectrophotomètre : GM 770, Lehoffel Instruments.

1.3.1.2 Solution standard

Une réserve de solution standard de xylazine est constituée ; elle contient 1 $mgml^{-1}$ de méthanol. La solution est diluée avec la phase mobile de manière à obtenir des concentrations de xylazine égales à 1, 0,1 et 0,01 μgml^{-1} tout en maintenant un volume d'injection constant de 10 µl.

1.3.1.3 Extraction de la drogue des échantillons de plasma

On ajoute aux échantillons 10 µl d'une solution contenant 0,10 $mgml^{-1}$ de doxapram, utilisé comme standard interne, et une solution tampon pour ajuster le pH à 11 ; à ce pH, la xylazine est soluble dans les solvants organiques.

Après l'addition de chloroforme (10 ml) et agitation pendant 10 minutes, la phase organique est isolée par filtration sur papier Whatman et évaporée à 70° sous un courant d'azote. L'évaporat est redissout dans 100 µl de la phase mobile et l'échantillon est injecté dans le chromatographe.

1.3.1.4 Conditions opératoires

La phase mobile, mélange de méthanol (45 %) et d'acide acétique (55 %) est à un pH = 3,58 ; la xylazine se trouve ainsi sous forme ionisée et peut être détectée par le spectrophotomètre.

1.3.1.5 Calibrage

Des quantités connues de xylazine sont ajoutées aux échantillons de plasma. Les courbes sont étalonnées en comparant les pics de plus grande hauteur (peak heigt ratio) de xylazine et de doxapram, le comportement spectrophotométrique de ce dernier étant identique à celui de la xylazine. Ainsi, il est possible de connaître le pourcentage de récupération de la xylazine en comparant les pics obtenus après injection d'une quantité connue de doxapram directement dans l'appareil puis mélangée au plasma ; ce pourcentage de récupération est de 75 %.

1.3.1.6 Résultats

Il existe une relation linéaire entre le peak heigt ratio xylazine-doxapram et la concentration en xylazine du plasma, suivant l'équation :

$$y = 4,79\ x + 0,23$$

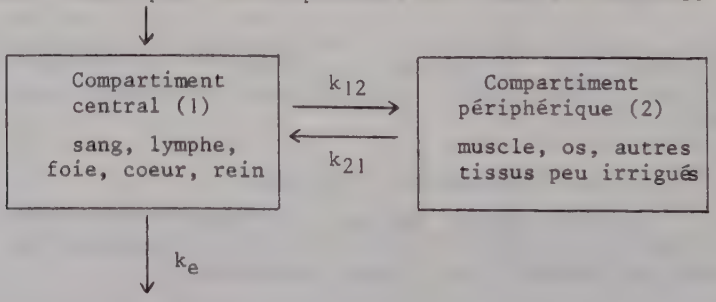
La droite ne passe donc pas par l'origine des axes ; cela ne modifie pas les calculs.

Cette technique permet de détecter de très faibles quantités de xylazine (jusqu'à 10 $ngml^{-1}$) ; nous l'avons donc utilisée pour le calcul des paramètres pharmacocinétiques.

1.4 INTERPRETATION DES RESULTATS

1.4.1 Notion de compartiment

L'expérimentateur a accès à un nombre restreint de tissus : sang, lymphe, LCR, salive etc. Aussi doit-il extrapoler à l'ensemble des tissus par l'analyse compartimentale. Le compartiment est une masse de substance ayant un comportement identique, vis-à-vis d'une drogue, à l'intérieur de l'organisme. Le compartiment est ouvert si la drogue s'élimine à l'extérieur de l'organisme ; il est fermé dans le cas inverse. Un système bicompartimental ouvert peut être représenté de la manière suivante :



k_{12} et k_{21} sont respectivement les constantes de transfert du compartiment central vers le compartiment périphérique et inversement ; k_e est la constante d'élimination de la substance hors de l'organisme. Ces constantes obéissent en général à une cinétique de premier ordre (WEPIERRE, 1977).

1.4.2 Administration IV

1.4.2.1 Evolution de la concentration plasmatique

Dans un modèle bicompartimental ouvert, la décroissance de la concentration plasmatique en fonction du temps, C_p^t, suit un modèle biexponentiel dont l'équation générale est :

$$C_p^t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \qquad \text{équation 1}$$

La première partie de la courbe (fig. 15) correspond à la phase de distribution de la substance dans l'organisme et la seconde partie, à l'élimination de la substance hors de l'organisme.

En représentation semi-logarithmique (Log $C_p^t = f(t)$) la phase d'élimination est représentée par une droite de régression linéaire, établie expérimentalement à partir des concentrations plasmatiques de la substance. Cette droite à pour pente β (mn^{-1}) et B est la concentration au temps t = o, obtenue en extrapolant la droite d'élimination. En revanche, la droite de régression de la phase de distribution est tracée à partir de points calculés en faisant la différence, à chaque instant, entre la courbe obtenue expérimentalement et la droite d'élimination. On obtient ainsi une nouvelle droite, de pente α (constante de distribution exprimée en mn^{-1}) ; A est la concentration de la substance au temps t = o, obtenue en extrapolant la droite de distribution (fig. 16).

La concentration plasmatique de la substance pour le temps t = o est déduite de l'équation 1 :

$$C_p^o = A + B$$

1.4.2.2 Temps de demi-vie

- Temps de demi-élimination $t1/2\beta$

$b = Be^{-\beta t}$ avec b = concentration plasmatique d'élimination au temps t

$$\frac{B}{2} = Be^{-\beta t1/2\beta}$$

$$\frac{1}{2} = e^{-\beta t1/2\beta} \qquad \text{Log } \frac{1}{2} = -\beta t1/2\beta$$

$$\beta t1/2\beta = \text{Log } 2$$

$$t1/2\beta = \frac{\text{Log } 2}{\beta} \qquad \text{équation 2}$$

- Temps de demi-distribution $t1/2\alpha$

le même raisonnement conduit à :

$$t1/2\alpha = \frac{\text{Log } 2}{\alpha} \qquad \text{équation 3}$$

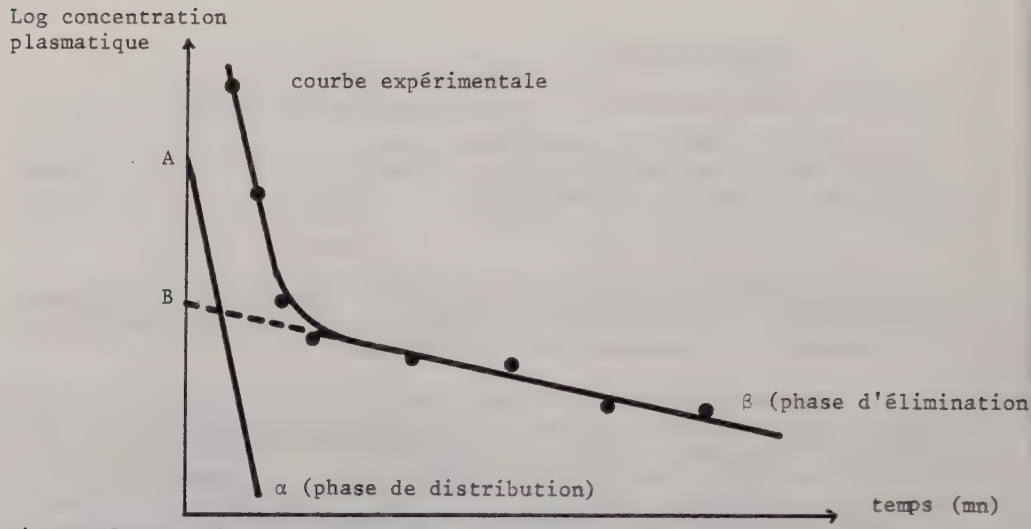


Figure 15 : Représentation semi-logarithmique de l'évolution de la concentration d'une substance administrée par voie IV en fonction du temps.

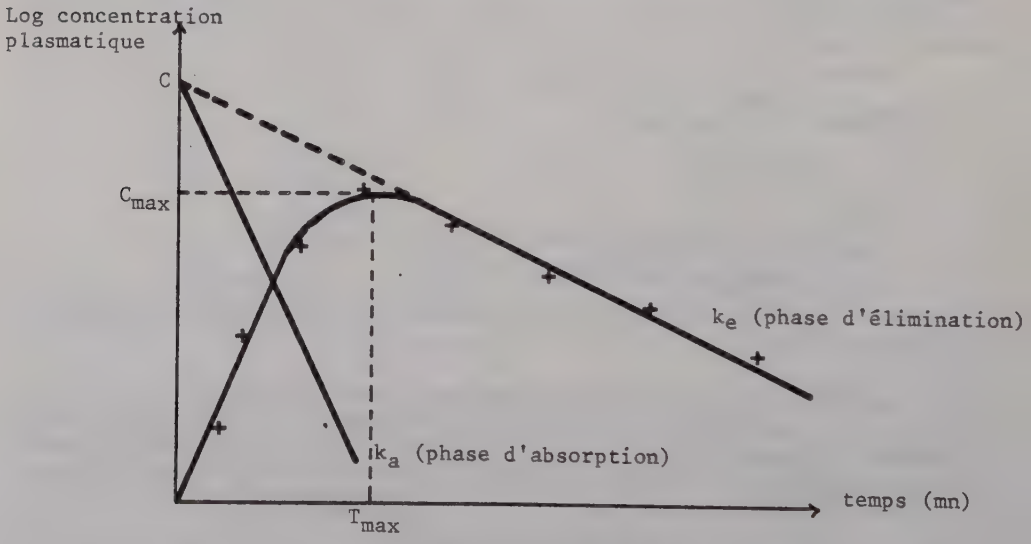


Figure 16 : Représentation semi-logarithmique de l'évolution de la concentration d'une substance administrée par voie IM en fonction du temps.

1.4.2.3 Volume de distribution

Le volume de distribution, tel que nous l'avons défini dans notre première partie, peut être calculé par la formule :

$$Vd_{(aire)} = \frac{\text{dose IV}}{(\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta})\beta} \qquad \text{équation 4}$$

1.4.3 Administration IM

L'évolution de la concentration plasmatique, en fonction du temps, d'une substance administrée par voie IM peut être représentée graphiquement par une courbe (fig. 16) dont l'expression mathématique est donnée par la fonction de Bateman :

$$C_p^t = \frac{k_a C}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \qquad \text{équation 5}$$

La fonction exponentielle traduisant le processus d'absorption, peut être obtenue par différence entre la courbe expérimentale et l'extrapolation de la droite représentative du processus d'élimination ; elle a pour pente k_a.

1.4.3.1 Calcul de la concentration maximale C_{max}

La concentration plasmatique maximale en la substance, indiquée sur la figure 16, est donnée par la formule :

$$C_{max} = C(\frac{k_a}{k_e})^{(\frac{k_e}{k_a - k_e})} \qquad \text{équation 6}$$

où C_{max} est exprimée en $\mu g ml^{-1}$

1.4.3.2 Calcul de T_{max}

T_{max} est le temps mis pour atteindre C_{max}. Son expression mathématique est :

$$T_{max} = \frac{\text{Log } k_a - \text{Log } k_e}{k_a - k_e} \qquad \text{équation 7}$$

1.4.3.3 Biodisponibilité

Nous avons défini dans la première partie de notre thèse (§ 2.2) la biodisponibilité d'une substance introduite dans un organisme vivant. On peut la calculer par la méthode des trapèzes : la courbe d'évolution des concentrations plasmatiques délimite une aire qui est la somme de trapèzes rectangles (fig. 17) dont la surface est :

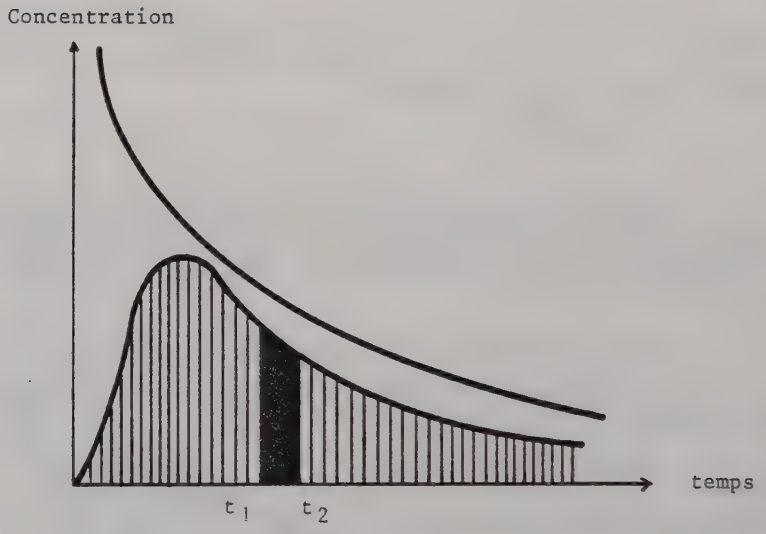


Figure 17 : Calcul de la biodisponibilité d'une substance par la méthode des trapèzes, RICHEZ et RUCKEBUSCH (1979).

$$S = \text{base} \times \frac{\text{Hauteur} + \text{hauteur}}{2}$$

Connaissant les concentrations C_1 et C_2 aux temps t_1 et t_2, la surface du trapèze sera :

$$S = t_2 - t_1 \quad \frac{C_2 + C_1}{2}$$

avec C_2 = Hauteur ; C_1 = hauteur et $t_2 - t_1$ = base

Le rapport des aires sous-tendues par les courbes des concentrations plasmatiques obtenues avec la voie IV et la voie testée (fig. 17), ainsi calculé, permet de connaître la biodisponibilité de la substance

Chapitre II : RESULTATS

2.1 ADMINISTRATION INTRA-VEINEUSE

Après administration IV, la concentration plasmatique de la xylazine en fonction du temps, chez les quatre espèces suit une courbe d'allure biexponentielle (fig. 18). Les valeurs des différents paramètres pharmacocinétiques définis au chapitre précédent sont données dans le tableau 10 ; chez toutes les espèces, le temps de demi-distribution est très court (1,2 à 5,9 mn) ; le temps de demi-élimination varie de 23 à 50 minutes et les volumes de distribution sont importants (2 à 2,7 $1kg^{-1}$) ; nous n'avons pu détecter de xylazine dans les urines de mouton.

2.2 ADMINISTRATION INTRA-MUSCULAIRE

La figure 19 montre, chez les quatre espèces, une augmentation rapide de la concentration en xylazine plasmatique puis une chute d'allure exponentielle durant les 150 minutes suivantes, sauf pour les bovins pour lesquels la xylazine n'est pas détectée dans le plasma. L'application de la fonction de Bateman (I § 1.4.3) nous permet de calculer les paramètres (k_a, k_e , C_{max}, T_{max}) dont les valeurs sont rassemblées dans le tableau 11. Le temps de demi-absorption est court dans les trois espèces (2,7 à 5,5 minutes) ; la concentration maximale, C_{max}, est obtenue en 13 mn.

2.3 BIODISPONIBILITE

La biodisponibilité ne peut être calculée chez les bovins en raison de l'impossibilité de doser la xylazine dans le plasma. En revanche, chez le cheval elle est de 44,6 %, chez le mouton de 40,75 % et chez le chien de 73,9 %. Notons chez le mouton et le chien l'importance de l'écart type (tableau 11).

Paramètres Pharmacocinétiques		Cheval (n = 4)	Bovins (n = 4)	Mouton (n = 6)	Chien (n = 4)
C_p^o	$\mu g ml^{-1}$	0,598	1,050	1,551	1,382
A	$(\mu g ml^{-1})$	0,217	0,990	1,298	1,072
α	(mn^{-1})	0,116	0,575	0,367	0,270
$t1/2\alpha$	(mn)	5,970	1,205	1,889	2,567
B	$(\mu g ml^{-1})$	0,381	0,065	0,259	0,306
β	(mn^{-1})	0,014	0,022	0,030	0,023
$t1/2\beta$	(mn)	49,51	36,48	23,105	30,130
Vd(area)	(lkg^{-1})	2,456	1,944	2,740	2,517
ClB	$(mlkg^{-1}mn^{-1})$	21	42	83	81
k_{12}	mn^{-1}	0,030	0,318	0,183	0,135
k_{21}	mn^{-1}	0,079	0,057	0,086	0,078
k_{e1}	mn^{-1}	0,021	0,022	0,128	0,080

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques de la xylazine après injection IV d'une dose unique.

	Cheval (n = 4)	Bovins (n = 4)	Mouton (n = 6)	Chien (n = 4)
k_a mn^{-1}	0,251	ND	0,127	0,201
$t1/2\ k_a$ mn	2,720	ND	5,450	3,441
k_e mn^{-1}	0,012	ND	0,031	0,020
$t1/2(\beta)$ mn	57,70	ND	22,36	34,65
T_{max} mn	12,92	ND	14,68	12,70
C_{max} $\mu g ml^{-1}$	0,167	ND	0,129	0,432
Biodisponibilité moyenne ± écart type	44,6 ± 4,16	ND	40,75 ± 23,81	73,9 ± 17,89
Extremes	40-48		17-73	52-90

ND : non détectable

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques et biodisponibilité de la xylazine après injection IM d'une dose unique.

Chapitre III : DISCUSSION

Après une injection intra-veineuse, les différences entre les quatre espèces étudiées sont remarquablement faibles. Après une rapide distribution avec un temps de demi-vie compris entre 1,2 et 6 minutes, la xylazine diffuse largement comme le montre son volume de distribution très important (1,9 à 2,7 lkg^{-1}). L'élimination rapide de la xylazine est probablement à mettre en relation avec un métabolisme intense et non sur le compte d'une excrétion rénale rapide de xylazine non modifiée. Cette hypothèse s'appuie sur l'absence de drogue dans les urines du mouton ; de plus, chez trois lapins anesthésiés, l'occlusion des 2 artères rénales n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique de la xylazine. Aucune étude n'a été réalisée pour identifier les catabolites de la xylazine. Après administration IM, l'absorption de la xylazine est rapide ; le temps de demi-absorption est compris entre 2,8 et 5,4 minutes. Cependant, la drogue n'est pas détectable chez les bovins ; cela peut s'expliquer par les faibles doses utilisées pour cette espèce très sensible.

Les résultats pharmacocinétiques obtenus sont en accord avec les données cliniques chez le cheval et le chien. En revanche, chez les bovins, les données pharmacocinétiques sont difficilement compatibles avec les effets cliniques observés.

Chez le cheval, l'administration IV de xylazine est suivie d'une sédation dont l'intensité est maximale 4 à 8 minutes après l'injection (28, 29, 41), délai tout à fait compatible avec le temps de demi-distribution (6 mn). De même, la durée de cette sédation (15 à 20 mn) et le temps de réveil (30 à 60 mn à partir de l'injection) (13) sont compatibles avec le temps de demi-vie plasmatique (50 mn). Après administration IM, la sédation est en général évidente après 10 mn et exerce un maximum d'effets après 15 mn (41) ; ces délais correspondent au temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale (T_{max} = 13 mn). Les doses recommandées par le fabricant pour la voie intra-musculaire sont le double de celles prescrites pour la voie intra-veineuse. Ces recommandations, basées sur des observations cliniques, s'expliquent par la résorption incomplète de la xylazine dont la biodisponibilité est d'environ 45 %. Donc, chez le cheval, il existe une excellente corrélation entre les données cliniques et pharmacocinétiques ; cela suggère que la molécule active est la xylazine elle-même et non l'un de ses métabolites.

Chez le chien, les doses recommandées sont plus fortes que dans les autres espèces (tableau 8). L'action de la xylazine débute 3 à 5 mn après l'administration IV et 10 à 15 mn après l'administration IM (50) ; la durée de l'analgésie est assez brève (15 à 30 mn) ; ces données sont compatibles avec les paramètres pharmacocinétiques que nous avons mesurés.

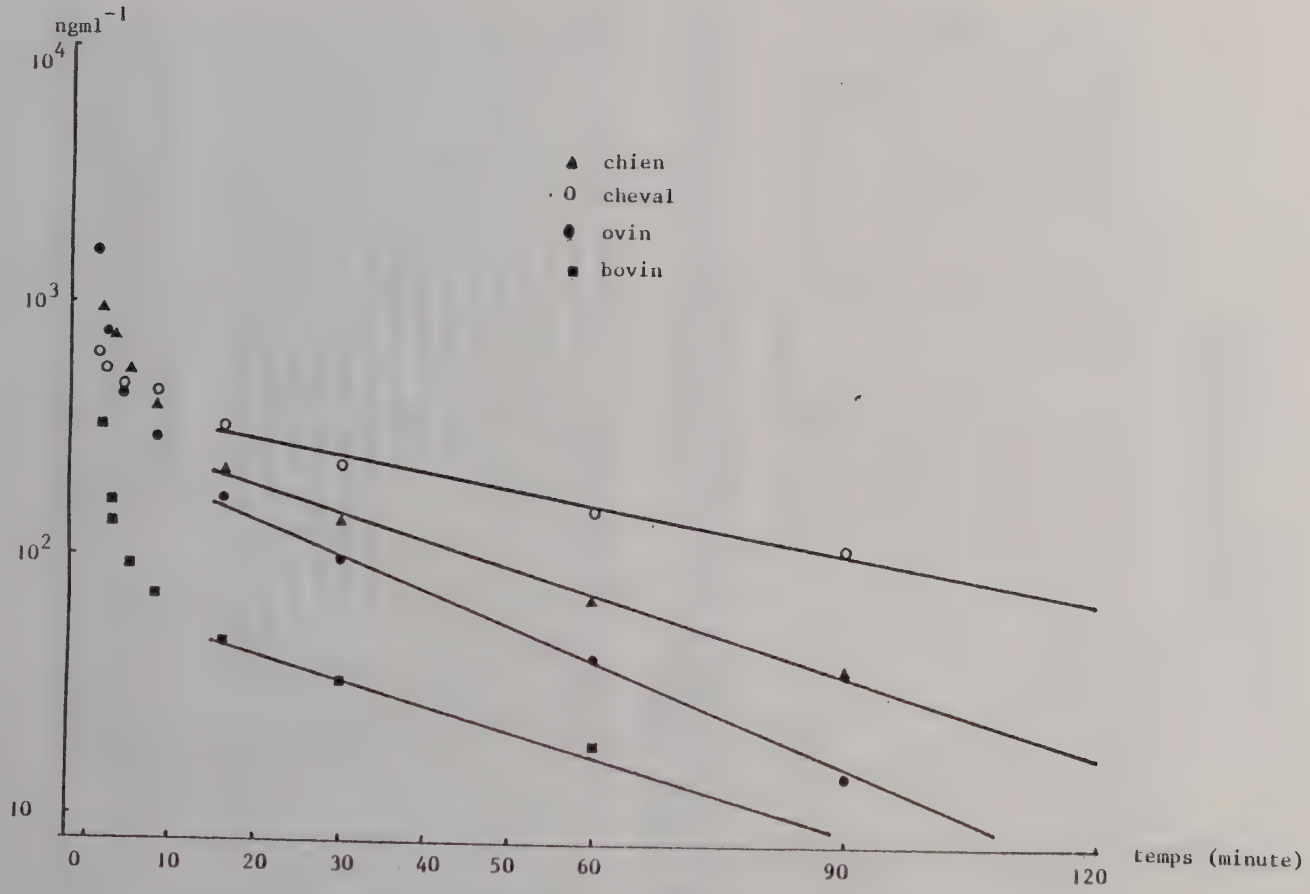


Figure 18 : Représentation semi-logarithmique de la concentration plasmatique de xylazine chez les 4 espèces étudiées, après injection IV d'une dose unique ; seule la phase d'élimination (droite de regression) de la courbe est dessinée.

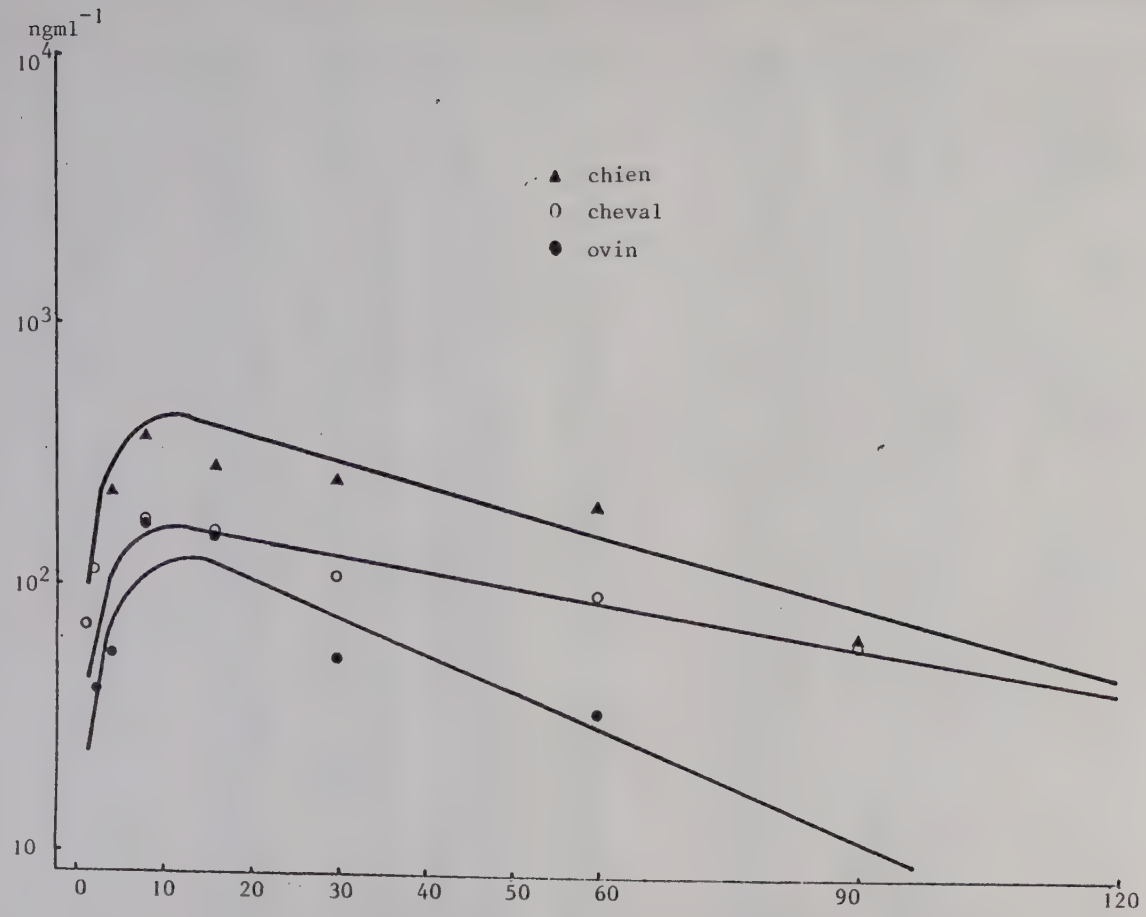


Figure 19 : Représentation semi-logarithmique de la concentration plasmatique de xylazine après injection IM d'une dose unique

Chez le mouton, la dose recommandée de xylazine est plus forte que pour les bovins, aussi est-il possible d'en déterminer la biodisponibilité. Après administration IM, la résorption est rapide (53) ; la biodisponibilité est d'environ 40 %.

Les bovins sont très sensibles à la xylazine ; les doses suffisantes pour entraîner une sédation profonde et une analgésie sont dix fois plus faibles que celles requises pour entraîner les mêmes effets chez le cheval (31). Cette différence ne peut s'expliquer par la concentration plasmatique de xylazine puisque celle-ci est 6 à 7 fois plus basse chez les bovins que chez le cheval pour un même effet. De plus, la durée des effets de la xylazine chez les bovins, et sa cinétique sont en contradiction. La brièveté du temps de demi-vie (36 mn) s'oppose à la longueur de l'hyperthermie : 18 h (67), de l'hyperglycémie : 24 h (19) et de la prostration qui suit une forte dose : 36 h (13). Après une injection intramusculaire, nous n'avons pu détecter la xylazine malgré des effets sédatifs et analgésiques évidents. L'absence de corrélation entre la concentration de la xylazine et les effets pharmacologiques observés suggère, chez les bovins, l'action, non pas de la xylazine elle-même, mais d'un de ses métabolites. La sensibilité particulière de l'espèce bovine est probablement à mettre sur le compte du métabolisme de la drogue et non d'une réactivité spéciale de la xylazine.

CONCLUSIONS

Les recherches bibliographiques démontrent l'intérêt de la xylazine dans l'anesthésie des animaux. D'administration aisée, la drogue est rapidement absorbée et distribuée aux différents organes, puis éliminée, telle quelle ou sous forme de métabolites, en dehors de l'organisme. De plus, quarante huit heures après son administration, il n'est plus possible d'en retrouver les traces dans les différents tissus.

Son action principale s'exerce sur le système nerveux ; c'est un bon sédatif et un bon myorelaxant. En revanche, son pouvoir analgésique est limité et ne s'exerce que sur les viscères. Il ne faut pas oublier ses nombreux effets secondaires ; cependant, ils n'en réduisent pratiquement pas l'utilisation. Il en va de même de la toxicité dont nous avons vu la faible incidence.

Par son action sédative, la xylazine permet d'obtenir un animal calme et détendu, et donc de pratiquer de nombreux examens délicats. Pour la réalisation d'interventions chirurgicales, il est conseillé d'associer la xylazine à un anesthésique général tels que les barbituriques, les anesthésiques volatils ou la kétamine.

Quant à notre partie expérimentale qui a consisté à mesurer ou calculer les paramètres pharmacocinétiques de la xylazine, son intérêt est triple :

- Nous possédons des données chiffrées ; elles seules permettent une connaissance précise de la pharmacocinétique de la xylazine et la possiblité d'établir des comparaisons sérieuses avec d'autres substances.

- Nous pouvons également constater la bonne corrélation existant entre les données cliniques (délai d'apparition de la sédation, durée du sommeil etc.) et les données expérimentales (temps de demi-vie, temps pour la concentration maximale, etc).

- Enfin, nous comprenons mieux le métabolisme de la xylazine et par là, son mode d'action : chez les bovins, ce sont des métabolites qui agissent et non pas la xylazine elle-même comme c'est le cas chez le chien, le cheval et le mouton.

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur RUCKEBUSCH

Vu : P/LE DIRECTEUR DE L'ECOL
VETERINAIRE
l'Assesseur

Professeur Ch. LABIE

Vu : Le Président de la Thèse

Professeur BESSOU

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
TOULOUSE, le 30-4-1981
P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PAUL SABATIER, et par délégation
LE VICE-PRESIDENT,

Professeur L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADDISON EM, KOLENOSKY GB 1979
Use of ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride to immobilise black bears (Ursus americanus).
J. Widld. Dis., 15, 253-258.

2 - ALVINERIE M, TOUTAIN PL 1981
Determination of xylazine in plasma using high performance liquid chromatography.
J. Chromatogr. Biomed. Application Chrombio, 728

3 - AMEND JF, KLAVANO PA 1973
A new sedative-analgesic with predictable emetic properties in the cat.
Vet. Med. Small Anim. Clin., 68, 741-742.

4 - ANTONACCIO MJ, ROBSON RD, KERWIN L 1973
Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine (2-(2,6-dimethyl-phenylamino) -4-H-5,6 dihydro-1,3-thiazine) in anesthetized dogs.
Eur. J. Pharmacol., 23, 311-315.

5 - AZIZ MA, MARTIN RJ 1978
Alpha agonist and local anaesthetic properties of xylazine.
Zbl. Vet. Med., 25, 181-188.

6 - BAGGOT JD 1979
Principles of drug disposition in domestic animals : the basis of veterinary clinical pharmacology.
Saunders Co., Philadelphia, 282 p.

7 - BECKER M, IMMOOS H, BEGLINGER R 1978
Rompun (xylazine) in the goat. Its influence on circulation, acid-base equilibrium and oxygene tension, at various dose levels.
Schweiz. Arch. Tierheilkd., 120, 309-317.

8 - BOLBOL AE, MISK NA 1979
The role of the spleen for the blood circulation of sheep after sedation with Rompun.
Vet. Med. Rev., 1, 40-48.

9 - BOLLWAHN W, VASKE T, ROJAS MR 1970
Experiments and experiences with Bay Va 1470 (Rompun) in cattle of Rio Grande do Sul, Brazil.
Vet. Med. Rev., 2, 123-136.

10 - BONGSO TA 1979
Sedation of the Asian Elephant (Elephas maximus) with xylazine.
Vet. Rec., 105, 442-443.

11 - BOTHELHO GG 1977
Total proteins and proteins fractions of serum from cattle treated with xylazine.
Arq. Esc. Vet. Univ. Fed. Minas Gerais, 29, 43-48.

12 - CAMPBELL KB, KLAVANO PA, RICHARDSON P, ALEXANDER JE 1979
Hemodynamic effects of xylazine in the calf.
Am. J. Vet. Res., 40, 1777-1780.

13 - CLARK KW, HALL LW 1969
A new sedative for horses and cattles.
Vet. Rec., 85, 512-517.

14 - CHRISTL H, KLEINLE W 1970
Experience with Rompun in oesophageal obtruction of cattle.
Vet. Med. Rev., 4, 242-247.

15 - DENDI JAH 1979 a
The anti-emetic effect of combelen after combined administration with Rompun in the dog.
Vet. Med. Rev., 1, 10-13.

16 - DENDI JAH 1979 b
Antagonist effect of doxapram after Rompun treatment in the dog.
Vet. Med. Rev., 2, 103-105.

17 - DUHM B, MAUL W, MEDENWALD H, PATZSCHKE K, WEGNER LA 1969
Studies with labelled Bay Va 1470 on rats.
Berl. Muench. Tieraerztl. Wochenschr., 82, 396-397.

18 - EHMKE J, BOHM A 1971
Premedication with Rompun (xylazine) for surgery under epidural anesthesia in horses.
Dtsch. Tieraerztl. Wochenschr., 78, 49-52.

19 - EICHNER RD, PRIOR RL, KVASNICKA WG 1979
Xylazine induced hyperglycemia in beef cattle.
Am. J. Vet. Res., 40, 127-129.

20 - FESSL L 1970
Clinical experience with Bay Va 1470 (Rompun).
Information de Médecine Vétérinaire, 3, 183-195.

21 - GARCIA-VILLAR R, TOUTAIN PL, ALVINERIE M, RUCKEBUSCH Y 1981
The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride.
J. Vet. Pharmacol. Therap. (sous presse).

22 - GLADTKE E, Von HATTINBERG HM 1979
Pharmacokinetics, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

23 - GORANOV S, NEJSTCHED On, KOITSCHEV Kr 1971
Experimental and clinical study of the action of the preparation Rompun (xylazine) in cattle.
Dtsch Tieraerztl. Woschenschr., 78, 485-489, 520-523.

24 - GRAF R, KRAFT W, ACKERMANN U 1979
Emetics in the cat.
Kleintierpraxis, 24, 371-373.

25 - HANSEN E 1971
Clinical trials of Rompun as an anesthetic in cattle.
Medlemsbl. danske Dyrlaegeforen, 54, 479-483.

26 - HAUFMAN P 1976
Anesthesia of the dog and cat with a combination of ketamine and xylazine.
Animal de compagnie, 11, 361-365.

27 - HERAK M, CATINELLI M, MAKEK Z, THOMASKOVIC A 1972
Use of xylazine in obstetric operation on cattle.
Veterinaria, Sarajevo, 21, 569-573.

28 - HOFFMAN PE 1974 a
Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative and analgesic in horses.
J. Am. Vet. Med. Ass., 164, 42-45.

29 - HOFFMAN PE 1974 b
Clinical experiences with Rompun in horses.
Vet. Med. Rev., 3, 285-301.

30 - HOLMES AM, CLARK WT 1977
Xylazine for sedation of horses.
N.Z. Med. J., 25, 159-161.

31 - HOPKINS TJ 1972
The clinical pharmacology of xylazine in cattle
Aust. Vet. J., 48, 109-112.

32 - KELLER GL, BAUMAN DA 1978
Ketamine and xylazine anesthesia in the goat.
Vet. Med. Small Anim. Clin., 73, 443-444.

33 - KERR DD, JONES EW, HUGGINS K, EDWARDS WC 1972
Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses.
Am. J. Vet. Res., 33, 525-532.

34 - KLIDE AM, CALDERWOOD HW, SOMA LR 1975
Cardiopulmonary effects of xylazine in dog.
Am. J. Vet. Res., 36, 931-935.

35 - KRONEBERG G, OBERDOF A, HOFFMEISTER F, WIRTH W 1967
Pharmacology of 2-(2,6 dimethylphenylamino)-4 H-5,6-dihydro-1,3-thiazine (Bay Va 1470) an inhibitor of adrenergic and cholinergic neurones.
Nanny Schniedeberg's Arch. Pharm. exp. Path. Pharmak. 256, 257-280.

36 - KUMAR A, SINGH H 1979
Ketamine and xylazine anesthesia in bovine pediatric surgery.
Indian. Vet. J., 56, 219-222.

37 - KUMAR A, SINGH H 1976
Xylazine as an immobilizing agent in cattle.
Indian, Vet. J., 53, 799-803.

38 - KUMAR A, THURMON JC 1979
Cardiopulmonary, hemocytological and biochemical effects of xylazine in goats.
Lab. Anim. Sci., 29, 486-491.

39 - KUMAR A, THURMON JC, HARDENBROOK HJ 1976
Clinical studies of ketamine HCl and xylazine HCl in domestic goats.
Vet. Med., 71, 1707-1711, 1713.

40 - LACUATA AQ, FLORES FP 1972
A preliminary study on the anesthetic value of Rompun in dogs.
Philipp. J. Vet. Med., 11, 122-133.

41 - Mac CASHIN FB, GABEL AA 1975
Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses
Am. J. Vet. Res., 36, 1421-1429.

42 - MAILLARD JChV 1973
Essai d'utilisation du Bay Va 1470 (Rompun ND) dans l'anesthésie des carnivores domestiques.
Thèse Doc. Vet. Toulouse.

43 - MIKKELSEN T 1971
Rompun as a sedative for cats.
Norsh Vet. Tidsskr., 83, 331-332.

44 - MINOIA P, MITOLO-CHIEPPA D 1976
Pharmacological and clinical properties of xylazine (in cow and rat).
Acta Med. Vet., 22, 63-71.

45 - MITOLO-CHIEPPA D, MINOIA P 1976
Effects of xylazine on the uterine musculature of cattle.
Soc. Ital. Sci. Vet., 1975 publ. 1976, 29, 362-364.

46 - MUIR WW, SKARDA RT, SHEEHAN WC 1979 a
Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in horses.
Am. J. Vet. Res., 40, 1518-1522.

47 - MUIR WW, SKARDA RT, SHEEHAN WC 1979 b
Hemodynamic and respiratory effects of xylazine-morphine sulfate in horses.
Am. J. Vet. Res., 40, 1417-1420.

48 - NAVARRO JA, FRIEDMAN JR 1975
A clinical evaluation of xylazine and ketamine HCl for cesarean section in the dog.
Vet. Med., 70, 1075-1079.

49 - NELSON DR, OTT RS, BENSON GJ, THURMON JC 1979
Spinal analgesia and sedation of goats with lignocaine and xylazine
Vet. Rec., 105, 278-280.

50 - NEWKIRK HL, MILES DG 1974
Xylazine as a sedative-analgesic for dogs and cats.
Mod. Vet. Pract., 55, 677-680.

51 - NIKPOUR K, SALIMI MM 1979
Xylazine as an anti-stressor agent in poultry production.
Indian. J. Anim. Sci., 49, 828-830.

52 - OEPPERT G 1973
Anaesthesia of cats with ketamine-xylazine with special reference to respiratory and circulatory effetcs.
Kreislaufbeeinflussund Inaugural Dissertation, Tierarztlich. Fakultät., Munchen, 112 pp.

53 - PUTTER J, SAGNER G 1973
Chemical studies to detect residues of xylazine hydrochloride.
Vet. Med. Rev., 2, 145-159.

54 - RICK A de, DELAUNOIS AL, MATTHEUS D 1974
Haemodynamic study of xylazine in anesthetized dogs and cats.
Vlaams Diergeneeskd. Tijdschr., 43, 301-311.

55 - ROSENBERGER G, HEMPEL E, BAUMEISTER M 1969
Contribution à l'étude de l'activité et des possibilités d'emploi du Rompun chez les Bovins.
Information de médecine vétérinaire, 2, 141-146.

56 - RUCKEBUSCH Y 1977
Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales.
Maloine SA, Paris, 424 p.

57 - SAMS R 1979
Pharmacokinetic and metabolic considerations as they apply to clinical pharmacology.
American Association of Equine Practionners, 17-33.

58 - SANFORD TD, COLBY DE 1980
Effects of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits.
Lab. Anim. Sci., 30, 519-523.

59 - SCHMITT H, FOURNADJIEV G, SCHMITT Hélène 1970
Central and peripheral effects of 2-(2,6 dimethylphenylamine)-4 H-5,6 dihydro-1,3 thiazine (Bayer 1470) on the sympathic system.
Eur. J. Pharmacol, 10, 230-238.

60 - SOUZA R de, PESSOA JM, FREIRE ACT 1974
Effect of tranquilizers on the motility of rumen and reticulum of sheep.
Arq. Esc. Vet. Univ. Fed. Minas Gerais, 26, 127-129.

61 - STEPHENSON JC, BLEVINS DI, CHRISTIE GJ 1978
Safety of Rompun/Ketaset (xylazine/ketamine) combination in dogs : a two years study.
Vet. Med., 73, 303-304, 306.

62 - STRAUB OC 1971
Rompun (xylazine) anaesthesia in sheep.
Dtsch. Tieraerztl. Woschenschr., 78, 537-538.

63 - SYMONDS HW, MALLINSON CB 1978
The effect of xylazine and xylazine followed by insulin on blood glucose and insulin in the dairy cow.
Vet. Rec., 102, 27-29.

64 - THURMON JC, NELSON DR, HARTSFIELD SM, RUMORE CA 1978
Effect of xylazine hydrochloride on urine in cattle.
Aust. Vet. J., 54, *178-180.*

65 - TRONICKE R, VOCKE G 1970
Contribution à l'emploi du Rompun(R) comme sédatif et pour la prémédication du cheval.
Information de médecine vétérinaire, 4, *231-239.*

66 - WEPIERRE J 1977
Abrégé de pharmacodynamie générale.
Masson, Paris, 191 p.

67 - YOUNG PL 1979
The effect of xylazine on the body temperature of cattle (correspondance).
Aust. Vet. J., 55, *442-443.*